

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**Plasma Autólogo Enriquecido en Plaquetas en el tratamiento de**  
**Córnea Neurotrófica**

**Por**

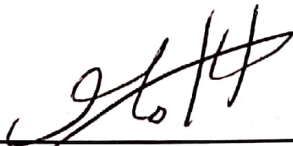
**Dr. Efrén Josimar Gutiérrez Enríquez**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE**  
**ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**Febrero, 2016**

**Plasma Autólogo Enriquecido en Plaquetas en el tratamiento de Córnea Neurotrófica**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Med. Karim Mohamed Noriega**  
**Director de tesis**



---

**Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho**  
**Jefe del Departamento de Oftalmología**  
**Co-director de tesis**



---

**Dra. Med. Raquel Garza Guajardo**  
**Subdirectora de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA**

**A mis padres, que nunca bajaron los brazos, que un día me dijeron e inculcaron que lo único que me iban a dejar en esta vida era amor y educación.**

**A mi esposa Violeta y mi niño Diego, este nuevo motor que no lo entiendes hasta lo pones en marcha.**

**A mis hermanas que me dan fuerza para seguir siendo el ejemplo para alguien en esta vida.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Dr. Jesús Mohamed Hamsho, por la oportunidad de formar parte de este grupo de oftalmólogos y hacerme sentir como parte de una gran familia.**

**Al Dr. Karim Mohamed que con su paciencia me guío a lo largo de estos años para no dejar caer los brazos y hacer posible la realización de este trabajo.**

**A cada uno de mis maestros porque de ellos he aprendido acerca de la oftalmología y de la vida, por su disponibilidad y amabilidad para transmitir todo lo que saben.**

**A Elena Tovar que nos ayudó en cada momento de tensión y frustración de nuestro camino.**

**A mis compañeros, nuevos hermanos de esta vida, Liliana, Alberto, Julio, Gerardo, Fernando, Rubén, Abraham, Susana, Mariana, Mara, Yara, Yunuen, Corral y Cepeda, gracias por hacer de estos tres años una experiencia única e inigualable.**



# Contenido

CAPITULO I.....	10
RESUMEN .....	10
CAPITULO II.....	12
2.1. INTRODUCCIÓN .....	12
2.2. ANTECEDENTES .....	14
Anatomía corneal.....	14
Propiedades ópticas de la córnea.....	14
Inervación .....	14
Vascularización.....	15
Suministro de oxígeno y nutrientes.....	15
Película lagrimal .....	16
Capas de la córnea.....	16
Integridad corneal.....	20
Ojo seco.....	23
Fisiopatología .....	23
Clasificación de ojo seco .....	24
Diagnóstico de ojo seco.....	26
Pruebas diagnósticas .....	28
Sensibilidad corneal.....	30
Manejo y tratamiento de ojo seco .....	34
Epiteliopatía en Córnea Neurotrófica. Introducción.....	36
Fisiopatología en córnea neurotrófica.....	37
Etiologías .....	39
Diagnóstico de córnea neurotrófica .....	40
Clasificación.....	42
Tratamiento.....	43
2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD .....	46
CAPITULO III.....	47
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	47
3.2 HIPOTESIS NULA.....	47
CAPITULO IV.....	48
4. OBJETIVOS .....	48

Objetivo general.....	48
Objetivos específicos .....	48
CAPÍTULO V.....	50
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	50
A.- Diseño metodológico del estudio .....	50
B.- Tipo de estudio:.....	50
C.- Población de estudio:.....	50
D.- Descripción del diseño: .....	50
E.- Definir el evento de interés y diferentes variables: .....	57
F.- Análisis estadístico: .....	57
CAPÍTULO VI.....	58
6. RESULTADOS .....	58
CAPÍTULO VII.....	61
7. DISCUSIÓN .....	61
CAPÍTULO VIII.....	69
8. CONCLUSIÓN .....	69
CAPÍTULO IX.....	70
9. ANEXOS .....	70
9.1 Cartas .....	70
9.2 Tablas.....	71
9.3 GRAFICOS .....	77
Capítulo X .....	79
BIBLIOGRAFIA.....	79
CAPÍTULO XI.....	84
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	84

**INDICE DE TABLAS**

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1 .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabla 2 .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 3 .....</b>	<b>71</b>
<b>Tabla 4 .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabla 5 .....</b>	<b>75</b>

**INDICE DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.1 .....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico 1.2 .....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico 1.3 .....</b>	<b>77</b>
<b>Gráfico 2.1 .....</b>	<b>78</b>
<b>Gráfico 2.2 .....</b>	<b>78</b>
<b>Gráfico 2.3 .....</b>	<b>78</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

**Ant.** Anterior

**Post:** Posterior

**AO:** Ambos ojos

**PL:** Percepción de luz

**AV:** Agudeza visual

**QN:** Queratopatía neurotrófica

**BSS:** Solución salina balanceada

**Qx:** Quirúrgico

**CA:** Cámara anterior

**TC:** Tratamiento combinado

**DE:** Desviación estándar

**VFQ:** Visual function questionnaire

**DEQ:** Dry Eye Questionnaire

**Dx:** Diagnóstico

**LASC:** Lágrimas artificiales sin conservadores

**MAVC:** Mejor agudeza visual corregida

**MM** Movimiento de manos

**NPL:** No percepción de Luz

**NEI-CLEK:** National eye institute  
Collaborative longitudinal Evaluation of keratoconus

**OD:** Ojo derecho

**OS:** Ojo izquierdo

**OSDI:** Ocular Surface disease index

**PARP:** Plasma autólogo enriquecido en plaquetas

**PH:** Pinhole

**PIO:** Presión intraocular

## **CAPITULO I**

### **RESUMEN**

**Efrén Josimar Gutiérrez Enríquez**

**Fecha de Obtención de Grado:  
Febrero, 2016.**

**Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina**

#### **Título del Estudio:**

**Plasma autólogo rico en plaquetas (PARP)  
en el tratamiento de la córnea neurotrófica.**

**Número de páginas: 85**

**Candidato para el grado de  
Especialidad en Oftalmología**

**Área de Estudio: Ciencias de la Salud**

#### **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

Ensayo clínico controlado, prospectivo, experimental, longitudinal, comparativo y no ciego. Se comparan tratamientos para la epiteliopatía corneal secundaria a ojo seco derivado de córnea neurotrófica mediante la implementación estandarizada del uso de lágrimas artificiales sin conservadores (LASC) y el uso de derivados sanguíneos como es el Plasma Autólogo Rico en Plaquetas (PARP) el cual por su mayor cantidad de factores tróficos y nutrientes puede hacer de este una mejor opción terapéutica. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de queratopatía neurotrófica con estesiometría < 3 centímetros con estesiómetro de contacto Cochet Bonnet. Se randomizaron en 2 grupos iniciales de tratamiento LASC y PARP cada uno de duración de 4 semanas, al término de estas se intercambian los pacientes de grupo por otras 4 semanas. Al finalizar 8 semanas todos los pacientes pasan al tercer grupo de tratamiento combinado (TC) con PARP más LASC por 4 semanas y se finaliza el estudio. Se realizó una exploración oftalmológica de segmento anterior, de segmento posterior complementada por una evaluación para ojo seco con cuestionarios OSDI, VFQ, DEQ, CATQUEST, osmolaridad lagrimal, estesiometría, Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal y tinciones corneales con las escalas NEI CLEK y Oxford entre otras evaluaciones.

## **Resultados:**

En el periodo del 2014 a Enero del 2016 se evaluaron 24 ojos de 19 sujetos con epiteliopatía secundaria a córnea neurotrófica. La media  $\pm$  DE de la estesiometría mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $3.00 \pm 1.60$ ) al comparar contra el valor basal ( $1.60 \pm 0.97$ ) ( $p= 0.005$ ). Después del tratamiento con LASC ( $2.35 \pm 1.37$ ) y PARP ( $2.73 \pm 1.65$ ) mostró una tendencia a la mejoría pero no diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se encontró diferencia estadística al comparar entre los tres grupos. La media  $\pm$  DE del OSDI mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $33.37 \pm 23.60$ ) al comparar contra el valor basal ( $54.91 \pm 25.98$ ) ( $p= 0.049$ ). Después del tratamiento con LASC ( $37.00 \pm 25.21$ ) y PARP ( $38.84 \pm 24.64$ ) se observó tendencia a la mejoría al comparar con el valor basal que no fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ). Tampoco se encontró diferencia entre los tres grupos. La media  $\pm$  DE la tinción NEI CLEK mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $2.42 \pm 1.99$ ) al comparar contra el valor basal ( $4.46 \pm 3.14$ ) ( $p= 0.017$ ). Después del tratamiento con LASC ( $3.00 \pm 1.69$ ) y PARP ( $3.36 \pm 2.14$ ) se observó una tendencia a la mejoría al comparar con el valor basal que no fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ). La media de edad fue  $54.76 \pm 16.81$  años. Predominio del género femenino (F:M 18:6, 66.7% vs 33.3%) y el ojo izquierdo (OD:OS 15:9). Las etiologías más frecuentes fueron diabetes (9, 33.2%), uso de gotas para glaucoma (7, 29.2%) y enfermedades reumáticas (5, 20.9%). El resto de los parámetros de ojo seco evaluados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa al comparar los 3 grupos de tratamiento contra los valores basales ni entre ellos.

## **Conclusiones y Contribuciones:**

Las etiologías de la epiteliopatía secundaria a córnea neurotrófica en nuestro estudio son similares a lo reportado en otros lugares del mundo, las dos más frecuentes en nuestro estudio son la diabetes mellitus y el uso de gotas para glaucoma.

La Estesiometría, el OSDI, VFQ, la escala de tinción NEI CLEK y el Schirmer resultan mediciones confiables y prácticas en la evaluación de ojo seco por córnea neurotrófica.

Un tratamiento a base del sustituto biológico PARP más LASC mostró superioridad a la monoterapia con PARP o LASC, siendo una herramienta útil en el manejo de la epiteliopatía secundaria a córnea neurotrófica.

---

**Dr. Med. Karim Mohamed Noriega**  
Profesor del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario "Dr. José E. González"  
Facultad de Medicina, U.A.N.L.  
Director de Tesis

## **CAPITULO II**

### **2.1. INTRODUCCIÓN**

La córnea es la estructura del ojo que sirve como un medio transparente que permite la entrada de luz. Su forma y fuerza están dadas en función a la interdigitación de las fibras de colágena que la componen, de esta manera, exponiéndose al medio ambiente protege las estructuras internas del ojo de daños físicos y mantiene la anatomía ocular. Desde su capa más externa, el epitelio forma una barrera mecánica efectiva como resultado de la interdigitación de membranas celulares y la formación de complejos de unión como son las “uniones estrechas” (tight junction en inglés) y los desmosomas. Junto con los componentes celulares y químicos de la conjuntiva y de la película lagrimal, la superficie corneal provee protección contra agentes patológicos y microorganismos.<sup>1</sup> Así, la córnea junto con la conjuntiva y las glándulas de meibomio forman la superficie ocular, a su vez está junto con las glándulas lagrimales, los párpados y los nervios sensoriales y motores que interconectan estructuras dan origen al concepto de unidad funcional lagrimal.<sup>2</sup> La función principal de esta unidad es conservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la claridad de la imagen que se proyecta en la retina. Una alteración de esta unidad funcional lagrimal, produce enfermedad. El concepto de ojo seco se establece entonces como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Va acompañada de un incremento de la osmolaridad lagrimal e

inflamación de la superficie ocular.<sup>2 3</sup> El tratamiento del ojo seco ha sido un reto para el oftalmólogo dada su amplia gama de manifestaciones tanto en signos como en síntomas, además de ser consecuencia de una cantidad múltiple de etiologías las cual dificulta una estandarización de tratamientos, obligando así a diagnosticar de manera precisa la etiología e individualizar los tratamientos.<sup>4,5</sup>

En este trabajo se presenta un tipo de ojo seco el cual su etiología, patogénesis y clasificación serán expuestas más adelante, así como los métodos diagnósticos y tratamiento.

## **2.2. ANTECEDENTES**

### **Anatomía corneal**

Las relaciones principales de la córnea son hacia anterior con la película lagrimal, hacia posterior con el humor acuoso. Esta circundada por el limbo, una estructura altamente vascularizada reservorio de células pluripotenciales que a su vez sirve como una zona de transición entre la córnea y la esclera. La superficie anterior es convexa y esférica y toma una configuración oval debido a su embebimiento en la esclera principalmente en su porción superior e inferior. Tiene un diámetro de 11 a 12 mm horizontal y 9 a 10 mm vertical. Grosor de aproximadamente 0.5 mm en el centro. Su radio de curvatura entre 7.5-8 mm.<sup>1</sup>

### **Propiedades ópticas de la córnea.**

Poder de refracción de 40 a 44 dioptrías constituyendo un tercio del poder refractivo del ojo. Sus propiedades ópticas son dadas por la transparencia, la regularidad de la superficie, contorno y el índice refractivo que en promedio es de 1.3375.

### **Inervación**

La inervación corneal es requerida para la sensibilidad al dolor y para la regeneración tisular. La córnea es uno de los tejidos más densamente inervados a razón de 300 o 400 veces más que la piel. Esta innervación es derivada en su mayoría de la rama oftálmica del nervio trigémino a través de los nervios ciliares

largos que forman el anillo perilimbico. Penetran en la córnea periférica de manera mielinizada, a nivel del estroma profundo, poco después de su entrada pierden la mielina para tomar un curso anterior y formar un plexo nervioso terminal subepitelial, penetrar la capa de Bowman y terminar a nivel de las células aladas.<sup>6-8</sup> Entre los neurotransmisores encontrados destacan Sustancia P, péptido relacionado con calcitonina, sustancia Y, péptido intestinal vasoactivo, galanina, metionina-enkefalina, catecolaminas y acetilcolina. De tal manera que la córnea contiene fibras peptidérgicas, simpático y parasimpaticomiméticas.<sup>9-14</sup> La degeneración o disfunción de estas fibras sensoriales puede resultar en una curación retardada de los daños corneales y el desarrollo de una úlcera neurotrófica.

### **Vascularización**

La córnea per se es avascular. Factores sanguíneos juegan un rol importante en el metabolismo corneal y la curación de las heridas. Estos factores son producto de la arcada vascular límbica, un sistema de anastomosis formado por las arterias ciliares anteriores (derivadas de la arteria oftálmica, a su vez rama de la carótida interna) y por ramas de la arteria facial (derivadas de la carótida externa)<sup>1</sup>

### **Suministro de oxígeno y nutrientes**

El epitelio corneal y el endotelio son metabólicamente activos. Requieren de la formación de trifosfato de adenosina (ATP) como fuente de energía, a través del catabolismo de la glucosa bajo condiciones aeróbicas. Por lo tanto se necesita un suministro de glucosa y oxígeno. La glucosa se obtiene a través de difusión

desde el humor acuoso. El oxígeno a través de difusión desde la película lagrimal<sup>1,15</sup>

### **Película lagrimal**

La superficie corneal está cubierta por lágrima, la cual protege la córnea de la deshidratación y mantiene la superficie epitelial. El grosor de esta película es de 7  $\mu\text{m}$  y el volumen de 6.5  $\mu\text{L}$ . Consiste de 3 capas descritas en la tabla 1.1. De esta manera la película lagrimal no solo sirve como lubricante sino también como fuente de nutrientes y de factores de reguladores que permiten la reparación y homeostasia del epitelio corneal. <sup>1 3,16</sup>

### **Capas de la córnea**

De manera general la córnea puede ser dividida en 3 capas y 2 interfases:

Epitelio

Capa de Bowman

Estroma

Membrana de Descement

Endotelio

Cada una de estas juega un rol en la homeostasia corneal y a su vez se subdividen en varios estratos. <sup>1</sup>



Tabla 1. Capas de la lágrima.

Capas de lágrima	Origen	Componentes	Función
Capa lipídica	Glándulas de Meibomio y glándulas accesorias	Colesterol y esteres de ácidos grasos	Lubricación, prevención de evaporización y estabilidad de película
Capa acuosa	Glándula lagrimal y glándulas lagrimales accesorias	Agua, electrolitos, proteínas como albumina, lisozima, transferrina, ceruloplasmina, inmunoglobulinas IgA como la más importante, además de IgG, IgE e IgM, contiene además citosinas y factores de crecimiento como EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, bFGF, HGF, VEGF y sustancia P, entre otros como glucosa y vitaminas.	Lubricación, bacteriostasis, suplemento de oxígeno y nutrientes, limpieza mecánica y regulación de funciones celulares.
Capa de mucina	Células de Goblet, células epiteliales conjuntivales y corneales.	Sulfomucina, cialomucina y mucinas MUC1, MUC4, MUC5AC	Disminución de la tensión superficial y estabilización de la capa acuosa.

Adaptada de tabla "Components of tear fluid" Chapter 1. Cornea and sclera, Cornea 2011, Teruo Nishida<sup>1</sup>

Epitelio: tejido celular estratificado no queratinizado. Grosor de 50  $\mu$ m aproximadamente, representando un 10% del total corneal.

A su vez se subdivide en 4 a 6 capas conformadas por 3 tipos de células, superficiales, aladas y columnares basales. Las células columnares basales, adyacentes a la capa de Bowman, son las encargadas de la proliferación celular en el epitelio corneal. Este proceso de diferenciación toma de 7 a 14 días. Entre sus funciones está la de formar una barrera contra los insultos exteriores. Esto se logra mediante la presencia de complejos de unión intercelulares que evitan el ingreso de agentes nocivos a estratos más profundos de la córnea. Estos complejos son las uniones estrechas (tight junction), hemidesmosomas, desmosomas y las uniones en brecha (gap junction). Un tipo de célula particular en el epitelio corneal son las células de Langerhans, fagocitos modificados concentrados en la periferia corneal, que responden a un daño en la superficie corneal mediante migración hacia el sitio de lesión, fagocitosis y presentación de antígenos.<sup>1</sup>

Células superficiales. Epitelio estratificado no queratinizado totalmente diferenciado. La superficie de estas células está conformada por microvellosidades las cuales están embebidas numerosas partículas de glucolípidos y glucoproteínas que interactúan con la mucina de la película lagrimal para dar estabilidad a la misma.

Células aladas. Estrato parcialmente diferenciado rico en uniones estrechas, hemidesmosomas y uniones en brecha.

Células basales. Monocapa celular con actividad mitótica que se diferencia en las capas superiores. En su extremo posterior producen fibras de colágeno tipo VII

que sirve para unirse a su membrana basal, traspasarla y unirse con colágena tipo I proveniente del estroma. La membrana basal es conformada principalmente por colágena tipo IV

Capa de Bowman. Zona de interfase entre epitelio y estroma con arreglos de fibras de colágena tipo I y III y proteoglicanos. Mide 12  $\mu\text{m}$  de grosor. Su función aún permanece incierta.

Estroma. Constituye la mayor parte de la córnea, alrededor de un 90% de total. El estroma da a la córnea la mayoría de sus propiedades como son la fuerza, estabilidad de forma y la transparencia. Sus células principales son los queratocitos, constituyendo un 2-3% del volumen total de la córnea, estas células sufren un recambio alrededor de cada 2 a 3 años. Similares a los fibroblastos, se encuentran en un estado quiescente y responden solo a insultos en el estroma, transformándose en miofibroblastos los cuales producen matriz extracelular, enzimas proteolíticas, metaloproteinasas y citosinas que permiten la reparación tisular.

Colágena. Constituye un 70% del volumen corneal, el tipo I representa la mayoría aunque se encuentra también tipo III, V y VI. Su disposición simétrica y regular así como el espacio que hay entre cada una de estas fibras permite a la luz pasar a través de la córnea sin ser dispersada. Entre otras proteínas importantes encontradas en el estroma están los proteoglicanos, glucoproteínas y ácido hialurónico, que juegan un papel discreto en el mantenimiento de la transparencia corneal y en la hidratación de la misma.

Membrana de Descemet. Membrana basal del endotelio corneal constituida por colágena tipo IV y VIII además de fibronectina, arreglada en 3 subcapas. Mide entre 8 a 10 um de grosor.<sup>1</sup>

Endotelio. Monocapa celular de 5 um de grosor y 20 um de diámetro cada célula, con forma hexagonal que se encuentran en una disposición de mosaico. Tiene una densidad de 3500 células por milímetro cúbico. Tiene una función de barrera para el humor acuoso gracias a sus uniones celulares por medio de zonula occludens, macula occludens y macula adherens además de uniones brecha (gap junction). Además funciona como estabilizador del nivel de hidratación corneal al tener en sus membranas basales laterales una bomba de sodio potasio, un intercambio de sodio e hidrógeno y un intercambio de bicarbonato que a su vez promueve la salida de agua del estroma corneal.<sup>1</sup>

### **Integridad corneal.**

El mantener integra la córnea es de crucial importancia debido a los roles fisiológicos de este tejido en la refracción y la biodefensa. Un epitelio regular junto a un estroma transparente y a un endotelio funcional es esencial para una visión clara. Debido a que este trabajo se enfoca en la epitelopatía corneal se hará hincapié en el mantenimiento de la integridad del epitelio corneal.<sup>1</sup>

Rol de las células madre en el limbo. Renuevan constantemente el epitelio mediante un movimiento migratorio centripeto, son las únicas células capaces de proliferación. Existe un equilibrio entre la proliferación de las células basales epiteliales límbicas, el movimiento centripeto y la descamación del epitelio

corneal central. Los marcadores de células madre son más predominantes en las células basales límbicas que en las células basales del epitelio corneal.

Movimiento epitelial. Si el epitelio corneal sufre un insulto y se crea un defecto epitelial, la restauración de la continuidad del mismo es necesaria. Este mecanismo se lleva a cabo en 3 fases: migración celular, proliferación y diferenciación. La migración epitelial entonces es el primer paso para la reparación tisular, esto conlleva cambios dinámicos en la interacción célula-célula, célula-matriz (fibronectina-integrina), una regulación en la producción de matriz extracelular, hialuronato, la expresión de proteínas proteolíticas y una regulación neural que incrementa la producción de citosinas y factores de crecimiento.<sup>17</sup>

Cambios en el sistema fibronectina-integrina. La fibronectina aparece en las primeras fases de daño epitelial y su función es servir de anclaje a las recién migradas células epiteliales, esta unión es regulada por las familias de las integrinas.

Hialuronato. Es una molécula de señalización con una función aparentemente similar a la fibronectina pero en las fases tardías de la reparación de un daño epitelial.

Enzimas proteolíticas. Degradan y remodelan la matriz extracelular que media la reparación del daño epitelial. Proteasas como el activador del plasminógeno han sido identificadas en la película lagrimal de epitelios dañados.

Citocinas y factores de crecimiento. Este apartado es de suma importancia para el entendimiento de la patología tratada en este trabajo.<sup>1 18</sup>

Factor de crecimiento epitelial (EGF). Promueve la reparación de epitelios dañados, no se ha observado su expresión o función en epitelios íntegros. Además de la proliferación promueve también la adhesión celular a la matriz de fibronectina.

Factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ). Promueve la migración celular. Además modula los efectos del EGF.

Factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estimulan la proliferación de células de origen mesodérmico y neuroectodérmico.<sup>19</sup>

Interleucinas. Citocinas que modulan la acción del sistema inmune y la inflamación. Se han identificado hasta 35 tipos IL-1 a IL35, en la córnea 2 juegan un papel identificable IL1 e IL 6 promotoras de recuperación de herida corneal y proliferación y migración celular respectivamente.

Regulación Neural. Aunque el rol fisiológico del control neural permanece sin ser del todo claro, es evidente que la pérdida de sensibilidad corneal produce una alteración en la integridad normal de la córnea, teniendo así defectos epiteliales persistentes, una recuperación lenta y una migración deficiente. Estas observaciones dejan claro que la regulación neural es de suma importancia para el mantenimiento de la integridad corneal.

Entre las sustancias reguladoras se encuentra la Sustancia P, un neurotransmisor que promueve vasodilatación, extravasación y liberación de histamina por mastocitos. Junto con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) son promotores evidentes de la migración epitelial corneal. Por si sola la sustancia P promueve la adhesión celular a la matriz de fibronectina.

Otra proteína encontrada es el factor de crecimiento neuronal (NGF) el cual su función principal es promover el crecimiento de fibras nerviosas periféricas, sin embargo en la córnea el estímulo principal es la reepitelización,<sup>9,13,14,20–23</sup>

### **Ojo seco**

Enfermedad multifactorial de la lágrima y la superficie ocular que resulta en síntomas de discomfort, alteraciones visuales e inestabilidad lagrimal con un potencial daño de la superficie ocular. Se acompaña de un incremento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular.<sup>24</sup>

Prevalencia entre 0.4% y 0.5% en general, mayor en mujeres y en edades avanzadas. Debido a la cantidad de personas con esta enfermedad se ha considerado un problema de salud pública con importantes costos para la economía de manera directa e indirecta.<sup>1</sup>

### **Fisiopatología**

Se considera una enfermedad multifactorial, por ende alteraciones en las siguientes variables ya sea en lo particular o combinados, puede producir ojo seco: volumen, composición, distribución o aclaramiento.

Dos mecanismos en general se han identificado en asociación al ojo seco, uno es el incremento de la *osmolaridad lagrimal* y otro consiste en la *inestabilidad lagrimal*.<sup>1</sup> Cada subtipo de ojo seco presenta uno u otro de estos mecanismos.

*Hiperosmolaridad lagrimal*: Es propiciada por disminución del volumen lagrimal o por aumento de la evaporación. Se promueve una activación de una cascada inflamatoria en la superficie epitelial, encontrándose marcadores inflamatorios como MPA quinasas y citosinas proinflamatorias como IL-1, IL-6,

metaloproteinasas (MMP) y TNF lo cual genera apoptosis de las células epiteliales y de las células de Goblet y consecuentemente disfunción lagrimal.

<sup>25</sup>La *inestabilidad lagrimal* puede ser secundaria a la misma hiperosmolaridad o secundaria a alteraciones primarias de la producción lipídica en la película lagrimal como es en la disfunción de glándulas de Meibomio.

Estos dos mecanismos tienen como vía común la producción de inflamación lo cual perpetúa el ojo seco. La inflamación crónica resulta en insuficiencia de la glándula lagrimal, en *disminución de la sensibilidad corneal* (debido a alteraciones en la producción de mediadores inflamatorios y cambios morfológicos en el plexo nervioso subepitelial), existe así un círculo vicioso de disminución refleja del volumen lagrimal, disminución del parpadeo, aumento de evaporación e inestabilidad lagrimal. <sup>8,19,25</sup>

### **Clasificación de ojo seco**

Históricamente se ha dividido al ojo seco en dos grandes vertientes, el ojo seco por *hipoproducción lagrimal* y el ojo seco *evaporativo*.

Ojo seco por hipoproducción lagrimal, 2 tipos:

1. Sjögren: Enfermedad autoinmune que debe ser evaluada a fondo. Si es descartada cualquier alteración de este tipo pasa a la clasificación no Sjögren
2. No Sjögren. Se divide a su vez
  - a. Deficiencias primarias de la glándula lagrimal
    - i. Ojo seco relacionado a la edad
    - ii. Ausencia congénita de la glándula lagrimal



b. Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal

- i. Infiltración de la glándula lagrimal (sarcoidosis, linfoma, amiloidosis, etc.)
- ii. Bloqueo de los conductos lagrimales. Secundarios a procesos cicatrizales
- iii. Hiposecreción refleja.

1. Un ojo normal, al estar abierto, presenta un incremento en su sensibilidad refleja ante la exposición al medio ambiente, aumentando el volumen lagrimal y el número de parpadeos. En contraste la hiposecreción es expresada como la disfuncionalidad de este sistema y es prominente en dos grandes condiciones

a. Diabetes Mellitus

**b. Queratopatía Neurotrófica.** De particular importancia su entendimiento en el desarrollo de este trabajo. Se explicara más a detalle en apartados inferiores<sup>17,19,26</sup>

iv. Bloqueo del reflejo motor

1. Particularmente por uso de drogas con efectos anticolinérgicos como antihistamínicos, antiespasmódicos y diuréticos, además otros no claramente descritos como antidepresivos tricíclicos,

inhibidores de la recaptación de serotonina y otros psicotrópicos.

Ojo seco evaporativo.

Debido a causas intrínsecas o extrínsecas con afección de la estructura o funcionalidad palpebral

1. Causas intrínsecas

- a. Disfunción de glándulas de Meibomio
- b. Desorden de la apertura palpebral o incongruencia en la relación globo ocular y párpado.
- c. Disminución del índice de parpadeo.

2. Causas extrínsecas

- a. Enfermedades de la superficie ocular
  - i. Conjuntivitis alérgica
  - ii. Deficiencias Vitamina A
  - iii. Hipersensibilidad a conservadores de productos tópicos
- b. Uso de lente de contacto

**Diagnóstico de ojo seco**

Al ser una enfermedad multifactorial, no existen criterios diagnósticos claramente establecidos, de manera tradicional se utiliza una combinación de cuestionarios de síntomas y evaluaciones sistemáticas para los signos.

La variedad de etiologías genera una gama de presentaciones amplia donde encontraremos pacientes muy sintomáticos y con pocos signos y por otro lado pacientes sin síntomas pero con gran alteración de la superficie corneal.

*Anamnesis.* Síntomas clave en el interrogatorio son sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito, resequedad, pesantez de párpados, fotofobia y cansancio ocular. Además se cuestiona acerca de los momentos y actividades en las cuales el paciente se siente mejor o peor durante su rutina diaria. El uso de medicamentos tanto tópicos como sistémicos y la presencia de enfermedades o condiciones sistémicas como menopausia. En general se pueden utilizar cuestionarios avalados para los síntomas como son:<sup>27</sup>

1. Ocular Surface Disease Index (OSDI)
  - a. 12 preguntas
2. National Eye Institute- Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)
  - a. 25 preguntas
3. Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)
  - a. 5 preguntas
4. CAT-QUEST. Este cuestionario es mencionado debido a que fue incluido en la tesis como predictor visual. Sin embargo no es un cuestionario para ojo seco si no para funcionalidad por catarata.

Entre otros cuestionarios estos son los más recomendados por el DEWS 2007.<sup>25</sup>

*Examinación física.* Observar la anatomía palpebral y facial, así como la simetría o la presencia de enfermedades coexistentes como rosácea o dermatosis.

Párpados: Frecuencia de parpadeo, tamaño de la apertura palpebral, cierre adecuado de la fisura palpebral, mal posición palpebral como entropión, ectropión, eversión del punto lagrimal, cicatrices, dermatocalasia o inflamación de la parte temporal del párpado superior.

Exploración con lámpara de hendidura:

1. Margen palpebral

- a. Hiperemia, telangiectasia, engrosamiento, cicatrización, queratinización, ulceración, descamación, evaluación de los orificios de la glándula de meibomio y su secreción y metaplasias del margen.

2. Pestañas

- a. Presencia o ausencia, posición, dirección y collaretes.

3. Conjuntiva

- a. Eritema, inflamación, queratinización, reacción papilar o folicular, conjuntivocalasia.

4. Córnea

- a. Infiltrados, cicatrices, tinción, vascularización, pannus y pterigión.

Además la presencia de moco, filamentos o detritus celulares.

**Pruebas diagnósticas**

Se basan en la evaluación de la estabilidad lagrimal, salud de la superficie ocular, composición de la lágrima y flujo lagrimal.

*Estabilidad lagrimal.*

1. Tiempo de ruptura lagrimal. (TRL) Se basa en la instilación de un fluorosceína en el fondo de saco palpebral, el medio líquido para instilar es libre de conservadores usando solución salina balanceada. Se pide al paciente que no parpadee y se mide en segundos la primera solución de continuidad de la película lagrimal. Un punto de corte es <5 segundos.

Otras tecnologías no invasivas o tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) se obtiene mediante equipos como el Keratograph que graban y promedian en tiempo real la distribución y ruptura de la película lagrimal.

### *Salud e integridad de la superficie corneal.*

#### *Tinciones corneales.*

##### 1. Fluoroscceína

- a. Se basa en la difusión del pigmento a través de los espacios intercelulares lo cual indica un incremento en la permeabilidad epitelial. Tiñe primordialmente la córnea y también penetra el epitelio cuando la capa de mucosa no está presente. Se utiliza para su instilación solución salina sin conservadores y se pide al paciente que parpadee varias veces. Existen varias escalas de tinción para este pigmento como son la escala Oxford y la Escala NEI-CLEK, usadas en la evaluación de este trabajo, las cuales son presentadas en la sección de Anexos.

##### 2. Rosa Bengala

- a. Tinción de más difícil apreciación que la fluoroscceína con cierto grado de irritación y reflejo de lagrimeo, sin embargo es más sensible para la localización de lesiones. Tiñe células desepitelizadas y zonas falta de capa mucosa. Su interpretación se basa intensidad y localización. Se evalúa del 0 al 3 en tres zonas, conjuntiva nasal, temporal y córnea con un máximo de 9 puntos

##### 3. Verde Lisamina.

- a. Características similares que rosa bengala pero mucho mas tolerable, por lo que se ha vuelto de mayor elección.

Todos se instilan con solución salina balanceada libre de conservadores.<sup>24</sup>

### **Sensibilidad corneal.**

La denervación sensorial produce ojo seco desde 3 vías:

1. Reducción de la señal aferente que produce el reflejo de secreción
2. Reducción del índice de parpadeo
3. Alteración del crecimiento y diferenciación del epitelio corneal por disminución de factores tróficos provenientes de la inervación trigeminal.

La medición objetiva de la sensibilidad corneal se denomina estesiometría. Para si medición se utiliza un aparato denominado *estesiómetro*. Uno de los más comercializados tiene por nombre estesiómetro de *Cochet-Bonnet*. Consiste en un monofilamento de Nylon de 0 a 6 cm que el explorador aumenta o disminuye de tamaño para producir un reflejo de parpadeo, este filamento es puesto en contacto de manera perpendicular y gentilmente sobre el centro de la córnea. Una medida fiable es aquella que se reproduce más de un 50% de ocasiones en la medición. El corte para una sensibilidad disminuida es de 4.5 cm. En el presente estudio se analiza una enfermedad particular llamada *queratopatía neurotrófica*, para esta el punto de corte es <3 cm.<sup>822,28-30</sup>

*Osmolaridad lagrimal*. El punto de corte establecido para la asociación con ojo seco es de 316 mOsm/L, reportándose una efectividad mayor al 89% en la detección de la patología. Sin embargo a partir de 308 se considera anormal.

*Análisis de proteínas.* Se puede analizar mediante tirillas reactivas la disminución de proteínas importantes para la integridad epitelial como son la lisosima y la lactoferrina. Por el contrario existen otros marcadores proteicos que aumentan como son las metaloproteinasas (MMP's)

*Flujo lagrimal.*

1. Prueba de Schirmer.

a. Medición de la producción acuosa mediante tirillas graduadas de papel filtro, las cuales son colocadas de manera perpendicular en el fondo de saco del parpado inferior a nivel del tercio externo durante 5 minutos.<sup>31</sup>

b. Hay dos tipos

i. Tipo I

1. Con anestesia. Mide la secreción basal

a. Propuesta por Jones. El punto de corte para deficiencia acuosa es 3-5 mm

2. Sin anestesia. Mide la secreción refleja

a. Punto de corte para deficiencia acuosa 5.5 mm

ii. Tipo II

1. Mide la secreción posterior a la estimulación de la mucosa nasal con un aplicador de algodón.

c. Tiempo de desaparición de fluorosceína.

i. Se instila en fondo de saco lagrimal y se evalúa con luz azul cobalto midiendo su presencia o ausencia cada 5 minutos.

Lo normal es que esté ausente a los 5 minutos

**Tabla 2. Estadificación de ojo seco.**

Severidad de ojo seco	1	2	3	4
Disconfort, Severidad y Frecuencia	Leve; ocurre bajo circunstancias de estrés ambiental.	Moderada. Es episódica o crónica, con o sin estrés ambiental.	Grave. Frecuente o constante sin estrés.	Grave y discapacitante
Síntomas visuales	Ninguno	Episódico	Crónico y incapacidad visual constante	Constante y discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguna o leve	Moderada	+/-	+ /++
Tinción conjuntival	Ninguna	Variable	Moderada a marcada	Marcada
Tinción corneal	Ninguna	Variable	Moderada a marcada	Erosiones graves
Signos corneales y lagrimales	Ninguno	Detritus moderados	Queratitis filamentosa, acúmulo de moco, aumento de detritus	Lo anterior más ulceración
Glándulas de meibomio y pestañas	Disfunción de glándulas meibomio(DGM) de variable presentación	Disfunción de glándulas meibomio de variable presentación	DGM frecuente	Triquiasis, queratinización, simblefaron.



**Tabla 2. Estadificación de ojo seco.**

Severidad de ojo seco	1	2	3	4
TRL	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2
Tratamiento	Educación y consejería. Manejo ambiental, de medicamentos sistémicos. Lágrimas artificiales con conservadores (LACC) y gotas antialérgicas	Agregar Ungüentos, geles, lágrimas artificiales sin conservadores (LASC) Esteroides Ciclosporina Secretagogos Suplemento nutricional	Agregar Tetraciclinas Suero Autólogo/plasma autólogo Puntos lagrimales	Vitamina A tópica Lentes de Contacto Acetil cisteína Lentes protectores Cirugía

**Adaptada de Table 36.4 Dry eye severity grading scheme, Dry eye, Narimann NAssiri, Chapter 36, Cornea Third edition, 2011**

## **Manejo y tratamiento de ojo seco**

El tratamiento del ojo seco es multifactorial y se puede subdividir en el manejo de enfermedades subyacentes, manejo de síntomas, tratamientos tópicos, sistémicos, quirúrgicos y no quirúrgicos.

El tratamiento es escalonado dependiendo de la severidad y clasificación que se le haya dado al ojo seco.

De manera general se podrían establecer las siguientes medidas

### *Lubricantes suplementarios.*

Incluyen lágrimas artificiales, geles y ungüentos y son el tratamiento estándar para todas las etapas. Las acciones en general que generan los lubricantes son reemplazar la deficiencia lagrimal, diluir las sustancias inflamatorias, reducir la osmolaridad y proteger contra agentes osmóticos.

El lubricante ideal debería ser sin conservadores, con electrolitos principalmente el potasio y el bicarbonato además de un medio por el cual se asegure la permanencia del producto en el ojo, un pH alcalino y una osmolaridad promedio entre 181 a 354 mOsm/L. Complejos macromoleculares y lipídicos permiten mayor viscosidad a los lubricantes y reducen la evaporación. La mayoría de las gotas contienen sustancias conservadoras, dos tipos principales, uno detergente y uno oxidativo. El cloruro de benzalconio es del primer tipo y el Oxiclоро estabilizado del segundo. El cloruro de benzalconio promueve inflamación de la superficie epitelial mientras que el oxiclоро es más tolerable.<sup>32</sup>

### *Retención lagrimal*

Oclusión de puntos lagrimales

Cámara húmeda

Lentes de contacto

*Tarsorrafia*

*Estimulación lagrimal*

1. Secretagogos

- a. Diquafasol
- b. Pilocarpina oral
- c. Cevilamina

*Sustitutos lagrimales biológicos*

1. Suero autólogo

- a. Funciona como lubricante
- b. Suplementa factores esenciales para la regeneración epitelial
  - i. Vitamina A
  - ii. EGF
  - iii. Citocinas
- c. Método de preparación

- i. Se obtienen diez mililitros de sangre entera en un Vacutainer y es centrifugada a 3000 G por 15 minutos. EL suero es separado bajo condiciones estériles y diluido a un 20% con solución salina estéril. La preparación final es almacenada en recipientes de 5 ml.

2. Plasma Autólogo enriquecido en plaquetas (PARP)

- i. Se obtienen 10 mililitros de sangre completa en Vacutainers preparados con citrato-dextrosa un anticoagulante. Es centrifugado a 200G por 11 minutos. Las dos capas

superiores son separadas y diluidas a un 20% con solución balanceada. La preparación final es almacenada en recipientes de 5 ml.<sup>33</sup>

Comparativamente la cantidad de factores neurotróficos es mayor en la preparación de PARP, de tal manera TGF-b1, TGF-b2, EGF, Fibronectina, Vitamina A se encuentran en mayor concentración confiriendo teóricamente mayor efectividad al PARP.<sup>33</sup>

#### *Autotransplante de glándulas salivales*

#### *Terapia antiinflamatoria<sup>34,35</sup>*

1. Ciclosporina
2. Corticoesteroides
3. Tetraciclinas
4. Ácidos grasos esenciales
5. Retinol
6. Mucolíticos

### **Epiteliopatía en Córnea Neurotrófica. Introducción**

La córnea neurotrófica, debido a su fisiopatología de disminución en la cantidad de factores neurotróficos, propicia una curación lenta, de difícil apego en los pacientes y muchas veces con resultados no favorables. La institución de

un derivado plasmático como es el PARP busca suplir esa falta de factores neurotróficos así como una curación más rápida y cómoda para el paciente.

La epiteliopatía se manifiesta como erosiones, defectos epiteliales, ulceración e incluso perforación corneal. Por la naturaleza de la etiología, es un padecimiento crónico y recidivante, es decir por lo menos sus presentaciones duran más de dos semanas y los episodios se presentan más de una vez en la vida.

El presente estudio enfoca su atención a las erosiones epiteliales recurrentes o persistentes, que no hayan cedido a tratamientos tópicos convencionales y que se haya demostrado una sensibilidad corneal con estesiometría menor a 3 cm. Se decide esta etapa de enfermedad ya que generalmente no requiere intervenciones de urgencia.

### **Fisiopatología en córnea neurotrófica**

En general es una desregulación en los arcos reflejos de la rama oftálmica trigeminal. Normalmente esta rama cuenta con 2 arcos reflejos, uno motor que regula la apertura y cierre de los párpados y un arco autonómico que regula la secreción de la glándula lagrimal, glándulas de meibomio y de las células de goblet. Con estos 2 sistemas funcionales se asegura la integridad de la película lagrimal y junto con los factores neurotróficos (neurotrofinas) la vitalidad del epitelio y estroma.<sup>19</sup>

El deterioro en la innervación sensorial propicia una reducción del reflejo de parpadeo y de la secreción lagrimal, además se produce una desvitalización,

alteraciones en el metabolismo y mitosis de las células epiteliales con una subsecuente deficiencia en la reparación epitelial y edema intracelular estromal, pérdidas en las microvellosidades y anomalías en la lámina basal.<sup>17,33,36</sup>

El estudio de la queratopatía neurotrófica ha dilucidado la importancia de los neurotransmisores en la integridad epitelial, identificándose los siguientes:<sup>19-21,23,34,35</sup>

1. Sustancia P
2. Factor de crecimiento Neural (NGF)
3. Acetilcolina
4. Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)
5. Péptido relacionado a la calcitonina
6. Péptido intestinal vasoactivo
7. Neuropeptido Y
8. Galanina
9. Catecolamina

Los primeros 4 enlistados han sido mayormente descritos en su función de estimulación para la síntesis y crecimiento del epitelio corneal. Cabe aclarar que es un trabajo en conjunto ya que por sí solos ninguno de estos factores propicia reepitelización o crecimiento. Además el NGF es esencial para el desarrollo y supervivencia de neuronas específicas y para el soporte de factores neurotróficos después de un daño neuronal.<sup>17,19</sup>

Es por esto que los tratamientos para esta enfermedad buscan suplementar estos factores, encontrando en los sustitutos biológicos derivados sanguíneos una alternativa.

## **Etiologías**

La queratopatía neurotrófica puede ser la manifestación de enfermedades sistémicas u oculares cuya vía final es el daño al quinto nervio craneal o trigémino. Se puede subdividir a su vez en las siguientes etiologías.<sup>19,21,23,30,33</sup>

### 1. Infecciosas

- a. Herpes simple
- b. Herpes Zoster
- c. Lepra

### 2. Patologías corneales

- a. Quemaduras químicas
- b. Uso de lente de contacto
- c. Cirugías
  - i. LASIK
  - ii. Incisiones corneales
  - iii. Queratoplastías
- d. Distrofias
  - i. Látime
  - ii. Granular

### 3. Medicación Tópica

- a. Anestésicos
- b. Timolol
- c. Betaxolol
- d. Trifluridina
- e. Sulfacetamida

- 4. Parálisis Trigeminal
  - a. Cirugía del trigémino
  - b. Neoplasia
  - c. Aneurisma
  - d. Trauma Craneal
  - e. Congénita
    - i. Síndrome de Riley-Day
    - ii. Hipoestesia Corneal de Möbius
- 5. Enfermedades sistémicas
  - a. Diabetes Mellitus
  - b. Deficiencia de Vitamina A
  - c. Esclerosis múltiple
- 6. Misceláneas
  - a. Edad avanzada
  - b. Síndrome de Adie

### **Diagnóstico de córnea neurotrófica**

- 1. Anamnesis
  - a. Cuestionar sobre síntomas de discomfort ocular
  - b. Antecedentes de alguna de las enfermedades o condiciones descritas en el apartado anterior
  - c. Agregamos en este listado el uso de cuestionario de síntomas y calidad de vida



- i. OSDI
- ii. NEI VFQ
- iii. DEQ 5
- iv. CAT QUEST

## 2. Examen físico

- a. Agudeza Visual (AV)
- b. Sensibilidad corneal
  - i. Estesiometría
    - 1. Contacto. Un resultado  $<3\text{cm}$  es diagnóstico
      - a. Cochet Bonnet<sup>33</sup>
    - 2. No contacto
      - a. Belmont
- c. Tinciones
  - i. Fluoroscéina
  - ii. Rosa Bengala
  - iii. Verde Lisamina
- d. Tiempo de ruptura lagrimal
  - i.  $< 5 \text{ mm}$
- e. Schirmer
  - i. Tipo I con anestesia
    - 1.  $< 5 \text{ mm}$
- f. Examinación de segmento anterior

## **Clasificación**

En general se puede utilizar la clasificación de córnea neurotrófica o clasificación de Mackie<sup>19,26</sup>

### 1. Estadio 1

- a. Tinción de rosa de bengala en la conjuntiva palpebral inferior.
- b. TRL disminuido.
- c. Viscosidad moco aumentada.
- d. Queratitis punteada superficial.

### 2. Estadio 2:

- a. Defecto epitelial, usualmente oval y en la córnea superior.
- b. Defecto rodeado de un borde de epitelio suelto.
- c. Edema estromal con pliegues en la membrana de Descemet
- d. A veces se asocia con reacción celular en la cámara anterior.

### 3. Estadio 3:

- a. Lisis estromal.
- b. Perforación.

## **Tratamiento**

La meta del tratamiento es evitar la progresión del daño corneal y promover la curación del epitelio corneal. La queratopatía neurotrófica es dividida en su tratamiento respecto a su estadio de clasificación, de tal manera que las acciones terapéuticas pueden enlistarse de la siguiente manera.<sup>19,37</sup>

1. Estadio 1. La meta es mejorar la calidad del epitelio corneal, evitar un defecto epitelial y mantener la transparencia
  - a. Suspender medicamentos tópicos y sistémicos del tipo neuroléptico, antipsicótico y antihistamínico.
  - b. Uso de lágrimas artificiales sin conservadores cada 2-4 horas y un ungüento por la noche
2. Estadio 2. Evitar el desarrollo de úlcera corneal y promover la reepitelización de un defecto. Se agrega al tratamiento anterior
  - a. Antibiótico tópico
    - i. Profiláctico
      1. Al iniciarse el defecto epitelial
    - ii. Esquema
      1. Si un cultivo o muestra se determina como positivo
  - b. Lente de contacto
    - i. Vigilar atentamente la formación de una infección secundaria en el defecto epitelial o de un hipopion estéril secundario al lente de contacto
3. Estadio 3. Prevenir el adelgazamiento y perforación

- a. Suspender toda medicación, excepto lágrimas artificiales y antibióticos.
- b. Tarsorrafia
- c. Toxina botulínica para promover ptosis del párpado superior
- d. Trasplante de membrana amniótica
- e. Flap Conjuntival
- f. Sustitutos biológicos de factores neurotróficos
  - i. Suero Autólogo (SA)
  - ii. Plasma autólogo rico en plaquetas (PARP)
  - iii. Suero de cordón umbilical
  - iv. Gotas de neurotrofina
- g. Esteroides tópicos
- h. Simpatectomía
- i. Inhibidores de collagenasa
  - i. N-acetilcisteína
  - ii. Tetraciclina
  - iii. Medroxiprogesterona

#### 4. Perforación

- a. Cianoacrilato. Útil en pequeñas perforaciones, generalmente es una medida temporal
- b. Queratoplastia
  - i. Medida terapéutica ideal pero con pronóstico reservado debido a la pobre recuperación y a la persistencia de

defectos epiteliales por la hipoestesia secundaria al mismo procedimiento.

Cabe aclarar que esta ha sido la manera tradicional de tratamiento, sin embargo debido a la naturaleza de esta patología cuya causa subyacente es la deficiencia de factores neurotróficos, actualmente se ha considerado el uso de sustitutos biológicos derivados sanguíneos como el SA y el PARP desde etapas más tempranas, a esquemas guiados por la condición clínica del paciente. Es decir desde etapas de una queratopatía superficial punteada que colocarían al paciente en un estadio 1 de la clasificación de Mackie. <sup>28,33,36</sup>

### **2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD**

El presente estudio basa su realización en el hecho de que no existen estudios previos en población mexicana que evalúen el comportamiento de la queratopatía neurotrófica. De manera global muy pocos estudios evalúan el uso de PARP contra Lagrima artificial sin conservadores, generalmente se evalúa contra SA o el mismo PARP en distintas concentraciones o presentaciones sin someterlo a competencia contra tratamientos denominados estándar.

El estudio tradicional de ojo seco no integra de manera rutinaria la Osmolaridad lagrimal, escalas de tinción corneal o encuestas de calidad de vida y síntomas.

Este estudio en particular cuenta con la variable de un entrecruzamiento de tratamientos y posteriormente una adición de los mismos en distintos periodos de tiempo para determinar diferencias en el manejo de Queratopatía Neurotrófica (QN).

## **CAPITULO III**

### **3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El Plasma Autólogo Rico en Plaquetas (PARP) tópico SI es más eficaz que la lagrima artificial sin conservadores en el tratamiento de alteraciones epiteliales corneales secundarias a córnea neurotrófica.

### **3.2 HIPOTESIS NULA**

El Plasma Autólogo Rico en Plaquetas (PARP) tópico NO es más eficaz que la lagrima artificial sin conservadores en el tratamiento de alteraciones epiteliales corneales secundarias a córnea neurotrófica.

## **CAPITULO IV**

### **4. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Determinar la efectividad del Plasma Autólogo Rico en Plaquetas en el tratamiento de la córnea neurotrófica

#### **Objetivos específicos**

Conocer la sensibilidad corneal en pacientes con diagnóstico de Córnea neurotrófica en nuestro medio

Identificar las etiologías más comunes de córnea neurotrófica en nuestro medio

Determinar si el uso de PARP es más efectivo que las gotas de lubricantes oculares sin conservadores en cada una de las siguientes variables cuantitativas:

1. Agudeza visual sin corrección
2. Agudeza visual con pinhole
3. Mejor Agudeza visual corregida
4. Osmolaridad lagrimal
5. Encuestas de calidad de vida de Ocular Surface Disease Index, NEI-VFQ-25, DEQ 5 y CAT QUEST
6. Schirmer 1 con anestesia
7. Tiempo de ruptura lagrimal
8. Tinción de superficie ocular medida con escalas cuantitativas NEI-CLEK corneal y Oxford corneal y conjuntival
9. Estesimetría corneal



10. Alteraciones estructurales de la superficie ocular (borde palpebral, córnea y conjuntiva) evaluadas con lámpara de hendidura de manera sistematizada

## **CAPÍTULO V**

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **A.- Diseño metodológico del estudio**

Experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo y no ciego

#### **B.- Tipo de estudio:**

Ensayo clínico controlado

#### **C.- Población de estudio:**

Pacientes del departamento de Oftalmología del Hospital universitario José Eleuterio González.

#### **D.- Descripción del diseño:**

1. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de córnea neurotrófica por Estesiometría < 3 cm con estesiómetro Cochet Bonnet y con diagnóstico de erosiones corneales, estadificación I en la clasificación de Mackie para córnea neurotrófica y mayores de 18 años
2. Criterios de exclusión: Otras patologías de la superficie ocular que cursen con alteraciones epiteliales pero sin hiposensibilidad corneal o cualquiera de los siguientes grupos considerados en riesgo: Menores de edad, Embarazadas, Reclusos, Mendigos, Vagabundos, Grupos étnicos, Migrantes
3. Criterios de eliminación: Pacientes que sean sometidos a cirugía ocular, de emergencia o electiva durante el curso de la investigación. Pacientes que desarrollen reacciones adversas a los medicamentos empleados.

4. Captura de datos: Se capturaran los datos en una hoja de trabajo prediseñada con todas las variables a medir, específicas para cada visita.

De tal manera ya reclutado el paciente y tras la firma del consentimiento informado se procede a desarrollar el estudio el cual consiste en un total de 6 visitas.

Línea de tiempo:

Involucra 14 semanas. Específicamente semanas -2, 0, 2, 4, 8 y 12.

Semana -2. Firma del consentimiento informado. Se solicita al paciente la suspensión de todo tratamiento tópico lubricante. Este se sustituye por solución salina balanceada entregado en un frasco gotero estéril y se indica a razón de cada 3 horas durante el día. Se agrega además un esteroide tópico esteroideo Dexametasona a concentración 1 mg/ml 3 veces al día por dos semanas.

Semana 0. Se realiza una exploración oftalmológica con las siguientes variables:

1. Agudeza visual sin corrección(AVSC)
  - a. Cartilla de Snellen
2. Agujero Estenopeíco (AE)
  - a. Cartilla de Snellen
3. Mejor Agudeza Visual corregida (MAVC)
  - a. Cartilla de Snellen
4. Cuestionario OSDI
5. Cuestionario VFQ 25
6. Cuestionario DEQ 5
7. Osmolaridad Lagrimal
  - a. Osmómetro TearLab™

- i. Pequeña muestra de lágrima (nL) del menisco inferior con un microcapilar que va unido a un chip.
- ii. Analiza la osmolaridad directamente mediante la medida de la termo-impedancia

#### 8. Estesimetría

- a. Se utiliza el estesiómetro de Cochet Bonnet de la manera ya descrita en apartados anteriores y se registra.

#### 9. Tinción de superficie ocular

- a. Escala Oxford corneal y conjuntival
- b. Escala NEI CLEK corneal

#### 10. Tiempo de Ruptura Lagrimal

- a. Se tiñe película lagrimal tocando conjuntiva palpebral inferior con tira de fluoresceína (Bio Glo®) humedecida con una gota de solución salina balanceada.
- b. Se observa en lámpara de hendidura con luz azul cobalto
- c. Se contarán los segundos entre el parpadeo y la aparición de la primera imagen de sequedad.

#### 11. Schirmer tipo 1 con anestesia

#### 12. Toma de Presión Intraocular

- a. Tonómetro de aplanamiento Goldman
  - i. Se registra en milímetros de mercurio

#### 13. Exploración de Segmento Anterior

- a. Borde
  - i. Regular

- ii. Irregular
  - iii. Engrosado
  - iv. Inflamado
- b. Unión mucocutanea
  - i. Normal
  - ii. Anteriorizada
  - iii. Posteriorizado
- c. Vascularidad
  - i. Telangiectasias
- d. Expresibilidad de glándulas de meibomio
  - i. Número de glándulas expresibles, oprimiendo 8 glándulas centrales del párpado inferior hasta por 10 segundos
    - 1. 8-7, 6-5, 4-3, 2-1, 0
- e. Espuma
  - i. Presente
  - ii. Ausente
- f. Secreción de meibomio
  - i. Clara
  - ii. Opaca
  - iii. Granular
  - iv. Pasta de dientes
- g. Concreciones
  - i. Presentes
  - ii. Ausentes

- h. Pestañas
  - i. Madarosis
  - ii. Poilosis
  - iii. Collarete
- i. Hiperemia conjuntival, Secreción, Papilas y reacción folicular
  - i. Presente
  - ii. Ausente
- j. Neovasos corneales
  - i. Ausente
  - ii. Pannus
  - iii. Superficial
  - iv. Profundo
- k. Pterigion, Cicatriz en tarso, cicatriz en fórnix
  - i. Presente
  - ii. Ausente
- l. Cicatriz corneal
  - i. Ausente
  - ii. Central
  - iii. Periférica

#### 14. Exploración de Segmento Posterior

- a. Evaluación de polo posterior, que involucra mácula, nervio óptico, arcadas y retina periférica.

#### Semana 2.

- 1. Agudeza visual sin corrección

2. Agujero estenopéico

3. Tinción corneal

a. Escala Oxford

b. Escala NEI CLEK

Semana 4

1. Se repite todo el procedimiento de la semana 0 excepto el punto 14.

Semana 8

1. Se repite todo el procedimiento de la semana 0 excepto el punto 14.

Semana 12

1. Se repite todo el procedimiento de la semana 0 incluyendo punto 14.

Asignación de grupos.

Randomización aleatoria método de dado.

1. División en 2 grupos

a. PARP.

i. Pacientes que después del período de aplicación de solución salina balanceada iniciaran con tratamiento de PARP a razón de 1 gota cada 3 horas por las primeras 4 semanas.

b. LASC

i. Pacientes que después del período de aplicación de solución salina balanceada iniciaran con tratamiento de LASC a razón de 1 gota cada 3 horas por las primeras 4 semanas.

2. Entrecruzamiento de los Grupos

- a. A partir de la semana 4 y hasta la evaluación de la semana 8 los pacientes que iniciaron con PARP cambiarán al tratamiento del grupo LASC y viceversa.

### 3. Adición de tratamiento. Tratamiento Combinado (TC)

- a. A partir de la semana 8 y hasta la semana 12 se realiza una combinación de los dos tratamientos a razón de una gota de PARP y una de LASC cada 3 horas de manera alterna, de tal manera que el paciente se administrara alguno de los dos tratamientos cada 90 minutos.

### 4. Comparaciones

- a. Las Mediciones realizadas se agruparon de la siguiente manera
  - i. basales
  - ii. Al término de uso de PARP (ya sea al término de la semana 4 u 8)
  - iii. Al término de uso de LASC (al término de la semana 4 u 8)
  - iv. Al término de uso de TC (al término de la semana 12)
- b. Las mediciones serán comparadas de la siguiente manera
  - 1. Basal vs PARP
  - 2. Basal vs LASC
  - 3. Basal vs TC
  - 4. PARP vs LASC
  - 5. PARP vs TC
  - 6. LASC vs TC



**E.- Definir el evento de interés y diferentes variables:**

Criterio de éxito: Mejoría significativamente mayor en el grupo de PARP o TC sobre el grupo de LASC y los valores basales.

Criterio de fracaso: Ausencia de mejoría en el grupo de PARP o TC sobre el grupo de LASC y los valores basales.

**F.- Análisis estadístico:**

Se realizó análisis estadístico con software de Excel 2010 y SPSS Statistics 20.

Se realiza prueba de ANOVA con posterior corrección de Bonferroni para variables numéricas. Se realizó test de Chi cuadrada para la evaluación de variables categóricas.

## **CAPÍTULO VI**

### **6. RESULTADOS**

Los datos demográficos se muestran en la tabla 3. Durante la realización de este trabajo comprendido del periodo 2014-2016 en el departamento de Oftalmología del Hospital Universitario se reclutaron un total de 24 ojos de 19 sujetos, 9 ojos derechos, 15 ojos izquierdos. Una media de edad de los pacientes de  $54.66 \pm 17.2$  años, con una mínima de 24 y una máxima de 80 años. La relación de géneros F: M fue 2:1 representando un 66.7% contra un 33.3%, un predominio femenino.

Por orden de frecuencia, los antecedentes de enfermedades predisponentes a QN son los siguientes: Diabetes Mellitus 8 (33.2 %), uso de medicamento para glaucoma 7 (29.2%), enfermedades reumáticas (Sjögren y artritis reumatoide) 5 (20.9%), queratoplastía penetrante 4 (16.7 %), antecedente de herpes corneal 3 (12.5%) y de cirugía LASIK 1 (4.2%).

El medicamento tópico para tratamiento de ojo seco que más utilizaron los pacientes en el mes previo al inicio del estudio fueron los lubricantes en ungüento con 17 (70.9%), después el gel 9 (37.5%), esteroides 7(29.2%) y en igual número de pacientes, lubricantes tópicos con y sin conservadores y antibióticos tópicos 6 (25%).

Condiciones oftalmológicas preexistentes del segmento anterior por orden de frecuencia fueron: ojos pseudofáquicos (7, 29.2%), cicatrices corneales (7, 29.2%), vascularización corneal (5, 20.9%), catarata (2, 8.3%) y pterigión (2, 8.3%)

En la tabla 4 se muestran la media y proporciones de cambios en queratopatía neurotrófica, parámetros de ojo seco y superficie ocular después de cada uno de los tres grupos de tratamiento. De las variables cuantitativas analizadas solo 3 resultaron estadísticamente significativas. La media  $\pm$  DE de la *estesimetría* mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $3.00 \pm 1.60$ ) al comparar contra el valor basal ( $1.60 \pm 0.97$ ) ( $p= 0.005$ ). Por el contrario, después del tratamiento con LASC ( $2.35 \pm 1.37$ ) y PARP ( $2.73 \pm 1.65$ ) se observó una tendencia a la mejoría al comparar con el valor basal que no fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ). Tampoco se observó diferencia estadística al comparar la *estesimetría* después del tratamiento entre los tres grupos. La media  $\pm$  DE del OSDI mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $33.37 \pm 23.60$ ) al comparar contra el valor basal ( $54.91 \pm 25.98$ ) ( $p= 0.049$ ). Por el contrario, después del tratamiento con LASC ( $37.00 \pm 25.21$ ) y PARP ( $38.84 \pm 24.64$ ) se observó una tendencia a la mejoría al comparar con el valor basal que no fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ). Tampoco se observó diferencia estadística al comparar el OSDI después del tratamiento entre los tres grupos. La media  $\pm$  DE de la tinción NEI CLEK mostró una mejoría significativa después de tratamiento con TC ( $2.42 \pm 1.99$ ) al comparar contra el valor basal ( $4.46 \pm 3.14$ ) ( $p= 0.017$ ). Por el contrario, después del tratamiento con

LASC ( $3.00 \pm 1.69$ ) y PARP ( $3.36 \pm 2.14$ ) se observó una tendencia a la mejoría al comparar con el valor basal que no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ). Tampoco se observó diferencia estadística al comparar la tinción NEI CLEK después del tratamiento entre los tres grupos.

El resto de los parámetros de ojo seco evaluados que se encuentran en la tabla 3 no mostraron una diferencia estadísticamente significativa al comparar los 3 grupos de tratamiento contra los valores basales ni entre ellos.

En la tabla 5 y gráficas 1.1.-1.3 y 2.1-2.3 se agrupan los resultados de tal manera que se expresan las proporciones de mejoría, deterioro o estabilidad para cada una de las variables y cada uno de los grupos, utilizando puntos de corte predefinidos para cada variable, los cuales se describen en la tabla. Se observan además intercalados los valores de p, que representan la significancia estadística de estos valores y muestran si es o no significativo el método de evaluación para demostrar si un tratamiento mejora, empeora o mantiene estable al parámetro estudiado. De todas las variables evaluadas solo el Schirmer y VFQ-25 mostraron un cambio significativo hacia la mejoría ( $p = 0.035$  ambos). Las gráficas 1.1-1.3 y 2.1-2.3 muestran como la mayoría de las variables se agrupan en la zona de “sin cambio” o de “mejoría” en los tres grupos de tratamiento, creándose así una tendencia. En el grupo combinado se observa como la gráfica muestra una mayor inclinación hacia el lado de la mejoría, los grupos PARP y LASC muestran mayor inclinación hacia el lado sin cambio.

## CAPÍTULO VII

### 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que las medias de estesiometría corneal, los síntomas de ojo seco medidos por OSDI y la tinción corneal NEI CLEK mejoraron significativamente después del tratamiento combinado, pero no mejoraron después de los tratamientos individuales con LASC y PARP. Las proporciones de cambio en Schirmer y VFQ 25 mejoraron significativamente después del tratamiento combinado, pero no mejoraron después de los tratamientos individuales con LASC y PARP. La evaluación de los demás parámetros comparando valores basales contra TC no mostraron diferencia significativa pero si una tendencia a la mejoría. Los parámetros evaluados en los periodos de tratamiento de PARP y LASC mostraron una tendencia a la estabilidad.

La estesiometría concuerda en el hecho de que posterior a un determinado período de tiempo los factores neurotróficos y epiteliotróficos mejoran la sensibilidad corneal, parecido a lo que reportó Sambasivarao et al<sup>28</sup> en su trabajo con microscopia confocal, donde se observó un crecimiento en diámetro y longitud significativo a los 4 meses de tratamiento con plasma autólogo<sup>11,28,33</sup>. Resultados similares de mejoría son reportados en trabajos donde se utiliza el plasma autólogo como reportan Guadilla et al<sup>36</sup> donde su tratamiento de 4 meses demostró mejoría en la tasa de curación de queratopatía neurotrófica en grados 1 y 2, y similar a lo reportado por Alio, J<sup>22</sup> et al donde se observa incluso en grado

3 una mejoría. Un estudio similar realizado por Bonini, S<sup>29</sup> demostró la mejoría en la sensibilidad corneal después de un tratamiento con un factor concentrado con NGF, un componente primordial en el PARP, por lo cual podemos inferir una similitud en los resultados de nuestro estudio. De manera particular la estesiometría mejora a lo largo del tratamiento siendo significativa esta mejoría, en la línea de tiempo, posterior a un mínimo de 3 meses de iniciar una intervención sistemática para esta enfermedad. Esto puede entenderse desde 2 puntos de vista: primero, es necesario organizar el tratamiento de un paciente con esta enfermedad y realizarlos de manera estrictamente supervisada para que se logre una mejoría y segundo que es necesario un período de tiempo por lo menos de 3 meses para que los factores neurotróficos y epiteliotróficos surtan efecto en el ambiente corneal. Debido a esto la Estesiometría es una herramienta que puede resultar muy útil en aquellos pacientes con ojo seco que no respondan a tratamiento convencional, de esta manera se pueden identificar pacientes en la práctica diaria y vigilar por este medio su progresión.

Nuestro estudio confirma que el cuestionario OSDI se ratifica como herramienta útil, práctica y sencilla tanto para el entrevistador como para el paciente, de fácil entendimiento y de sencillo análisis siendo un medio confiable en la obtención de información de ojo seco de origen neurotrófico como lo ha señalado ya el DEWS y otros trabajos.<sup>27</sup> Grubbs, JR de manera similar a nuestro trabajo, reportó el OSDI junto con otro cuestionario llamado IDEEL (Impacto of dry eye in everyday life questionnaire) como herramientas validadas y confiables para la práctica clínica, de manera específica el OSDI lo sugiere como un método

de evaluación para la práctica clínica diaria mientras que el IDEEL se recomienda más en la evaluación de revisiones sistemáticas.<sup>27</sup> Esta misma observación es hecha por Zeev et al.<sup>38</sup> La mejoría significativa en este cuestionario debe ser tomada con precaución ya que pudiera existir un efecto placebo que genere un sesgo, sin embargo las tendencias a la mejoría son claras en este y otros dos de los cuestionarios. El consenso DEWS muestra DEQ como una herramienta actualizada para la evaluación de ojo seco.<sup>25</sup> Nuestro trabajo mostró que el DEQ-5 no tuvo la sensibilidad suficiente para demostrar los cambios en córnea neurotrófica que si pudo mostrar el OSDI, coincidiendo nuevamente con el trabajo de Grubbs, JR.<sup>27</sup> Nuestras evaluaciones demostraron significancia estadística en los resultados del cuestionario VFQ-25, contrario a lo que reportan el DEWS donde no se considera una evaluación actualizada y Grubbs, JR<sup>25,27</sup> que lo reporta como una herramienta limitada y Zeev et al como una herramienta que solo puede distinguir entre pacientes sintomáticos de asintomáticos. Hay que tener en cuenta que el VFQ no es un cuestionario para ojo seco si no de función visual.

Así mismo en nuestro estudio se puede ratificar la tinción NEI-CLEK como un medio confiable para la evaluación de la superficie corneal en queratopatías neurotróficas, esto puede deberse a su mayor especialización y división por pentantes que lo hacen más específico para la detección de epiteliopatía.<sup>24</sup> Esta última observación es hecha también en el DEWS<sup>2,25</sup> y por el autor Nichols et al.<sup>39</sup> Por el contrario en nuestro estudio la tinción Oxford no tuvo la sensibilidad suficiente para demostrar los cambios en córnea neurotrófica que si pudo

encontrar el NEI CLEK, contrario a lo reportado en el apartado de metodología diagnóstica del DEWS, donde junto con otra tinción llamada sistema de van Bijsterveld son herramientas actualizadas para la evaluación de ojo seco, sin mostrar superioridad una sobre otra.

La Osmolaridad lagrimal un parámetro en boga actualmente para la evaluación de ojo seco no resultó significativo, no cabe duda que muestra tendencia a la mejoría pero con un aumento en la desviación estándar. Además de ser un estudio costoso y al no mostrar una utilidad real en la toma de decisiones podría no considerarse de importancia en la evaluación rutinaria en este tipo de pacientes, por lo menos de manera individual. Esta aseveración concuerda con lo reportado por Lemp et al <sup>40</sup> que indican que la osmolaridad mejora pero no debe ser usada como un método aislado para la evaluación de ojo seco si no que debe combinarse con otras pruebas. Contrario a lo que se reporta por Benelli, U <sup>41</sup> que muestra a la osmolaridad como el elemento más objetivo para demostrar la mejoría del ojo seco.

Si analizamos solo el hecho de la significancia estadística en todos nuestros datos y variables medidas parece que no vale la pena el empleo sistemático de todos estos parámetros para una revisión estándar de consultorio.

En nuestro estudio encontramos una prevalencia mayor en el sexo femenino sobre el masculino en la presentación de epiteliopatía por córnea neurotrófica 66.7% contra 33.3% en relación 2:1 F:M, si se analiza por frecuencia



de ojo seco, concuerda la mayor prevalencia en el sexo femenino como se establece en el DEWS, apoyado por datos reportados por autores como Kaiserman et al<sup>42</sup> donde hay una prevalencia mayor y significativa de sexo femenino de ojo seco en general. De manera más específica el diagnóstico de queratopatía neurotrófica, ha sido reportada por autores como Guadilla et al<sup>36</sup> con una ligera superioridad en el sexo masculino sin ser estadísticamente significativo. De tal manera que nuestro estudio concuerda con el hecho de que el diagnóstico de ojo seco es más frecuente en mujeres independientemente de su etiología.

Entre las etiologías más frecuentes que ocasionan córnea neurotrófica en nuestro medio fueron la diabetes mellitus en 33.2% y uso de gotas para el glaucoma en 29.2% de los pacientes. La diabetes como principal etiología en nuestro estudio coincide con reportes de autores como Guadilla et al<sup>36</sup> y Lockwood et al<sup>30</sup> que sitúan a la Diabetes como principal etiología. El uso de gotas para glaucoma como segunda causa más frecuente en nuestro estudio no coincide con la frecuencia reportada en otros artículos donde normalmente ocupa un cuarto lugar o más bajo, como se puede observar en lo reportado por Bernard, H<sup>26</sup> Bonini et al<sup>17</sup> y Semeraro et al<sup>19</sup>. Estos mismos autores reportan a diferencia de nuestro estudio, las infecciones por herpes simple y herpes zoster como principal causa de queratopatía neurotrófica, seguido por daño iatrogénico de cualquier parte del trayecto del trigémino, como tercera causa sitúan a la diabetes mellitus, la cuarta causa como ya se mencionó arriba es el uso de medicamentos tópicos para glaucoma y por último cirugías como LASIK y

queratoplastias, seguido de misceláneos como edad avanzada, enfermedades reumáticas o síndrome de Adie por mencionar algunos. Nuestro orden de frecuencia es diabetes, uso de gotas de glaucoma, enfermedades reumáticas, disfunción de glándulas, queratoplastia, herpes y LASIK. Las etiologías más frecuentes reportadas a nivel mundial son similares en nuestra región que aquellas reportadas en la literatura, exceptuando el uso de tratamientos tópicos de glaucoma que escala importantemente en la lista de nuestra población posicionándose como segundo lugar, por lo que sería importante un estudio con mayor población y más orientado a esta subpoblación para determinar si existe o no realmente un factor en nuestro medio que propicie esta tendencia.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio utilizaba tratamientos previos para su problema de superficie ocular (79.9%). Lo cual indica la falta de satisfacción clínica sintomatológica con los tratamientos estándar a base de lubricantes tópicos presentación en gotas, geles o ungüentos ya sea con o sin conservadores. De esta observación se puede inferir el hecho de que si es necesario un cambio en la manera de tratar esta patología con otro tipo de sustitutos como es el PARP desde los primeros estadios como lo hizo Guadilla <sup>36</sup> desde estadio 1, que además de mejorar los signos reportó una mejoría en la sintomatología con el uso del PARP. Bonini et al<sup>29</sup> y Kim et al en estadio 2<sup>33</sup> reportaron mejoría significativa para los defectos epiteliales. Cabe recordar que clásicamente se utiliza en estadio 3 como reporta Alio et al<sup>22</sup> en su trabajo de úlceras neurotróficas.

Una de las limitantes principales para este estudio es el corto período de tiempo en el cual los pacientes fueron sometidos a tratamiento con PARP monoterapia, un mes solamente. Otros autores como Sambasivarao, si demostraron eficacia del tratamiento utilizando el PARP monoterapia durante un período de 4 meses, donde demostró el crecimiento neuronal por medio de microscopía confocal y una mejoría clínica por estesiómetro de Cochet Bonnet y Belmonte. Nosotros con 1 mes de tratamiento PARP monoterapia no encontramos mejoría clínica significativa. Sin embargo después de 2 meses de tratamiento nuestro trabajo si reportó mejoría significativa en varios parámetros, por lo que dos meses de tratamiento con PARP puede ser considerado un punto mínimo de tratamiento para observar respuesta terapéutica. Respecto a los grupos de tratamientos, todos los sujetos terminaron en grupo TC, creemos que para evitar sesgo, debimos aleatorizar el inicio de tratamiento tanto para PARP, LASC y TC, y no solo los primeros dos como nosotros le hicimos. También sería mejor que cada grupo de tratamiento dure 2 a 4 meses, pero el apego al tratamiento y el seguimiento de los pacientes hubiera sido difícil o imposible de lograr.

Así mismo creemos que el estudio se encuentra limitado por la cantidad de pacientes que se incluyeron. Hasta el 2004 Matsumoto et al era el autor que mayor número de casos de queratopatía neurotrófica tratada con PARP había reportado con 14 ojos, Kim en el 2012 reportó 11 casos y Guadilla en el 2013 reportó 22 ojos con resultados similares, nuestro estudio mostró los resultados de 24 ojos, siendo así uno de los que mayor número de pacientes ha reportado

lo cual es una ventaja metodológica sobre los demás estudios antes comentados.

Otra ventaja de nuestro estudio es que es el único estudio que utiliza la medición de osmolaridad en pacientes con queratopatía neurotrófica.

## **CAPÍTULO VIII**

### **8. CONCLUSIÓN**

Las etiologías de la epitelopatía secundaria a córnea neurotrófica son similares en nuestro estudio a lo reportado en estudios previos en otros lugares del mundo, siendo las dos más frecuentes en nuestro estudio la diabetes mellitus y el uso de gotas para glaucoma.

EL tratamiento combinado produce una mejoría significativa en la estesiometría corneal, la tinción corneal NEI CLEK, los cuestionarios de síntomas OSDI y VFQ 25 y en el Schirmer. Las monoterapias con PARP o LASC no mostraron una mejoría estadísticamente significativa.

La estesiometría corneal con estesiómetro de contacto Cochet Bonnet, la tinción corneal por escala NEI CLEK, el cuestionario de síntomas OSDI, el VFQ 25 y el Schirmer son herramientas diagnósticas útiles en la evaluación y seguimiento de queratopatía neurotrófica.

Recomendamos un tratamiento sistematizado, organizado y supervisado, en base a un sustituto biológico como es el PARP más LASC ya que muestra superioridad a la monoterapia con PARP o LASC, siendo una herramienta útil en la epitelopatía secundaria a córnea neurotrófica sin importar la etiología del mismo.

## CAPÍTULO IX

### 9. ANEXOS

#### 9.1 Cartas

##### Carta 1- Comité de Ética y Comité de Investigación



**DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA**

Investigador principal  
Servicio de Oftalmología  
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Plasma autólogo rico en plaquetas (PARP) en el tratamiento de córnea neurotrófica"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-004** participando además el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. Efrén Josimar Gutiérrez Enriquez, Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano, Dr. Gerardo Villarreal Méndez, Dr. Gerardo González Saldivar y la Lic. Elena Genoveva Tovar Flores como *Co-Investigadores*.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento Informado, v1 02-Junio-2014.
- Protocolo en extenso, V1 07/04/2014
- Manual de Procedimientos PARP 4.0
- Escala Oxford, v1 07/04/2014
- Escala OSDI, v1 07/04/2014
- Escala CLEK, v1 04/04/2014
- Cuestionario NEI-VFQ 25, v1 07/04/2014

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,  
"Alere Flammas Veritatis"  
Monterrey N.L., 06 de Junio de 2014

**DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL**  
Secretario de Investigación Clínica  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Ética en Investigación**  
**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Pte.- s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469  
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com

## 9.2 Tablas.

Tabla 3. Datos demográficos

<u>Número de Ojos</u>		24
	OD	9 (37.5%)
	OS	15 (62.5%)
<u>Edad (Media±DE)</u>		58 (16.81)
<u>Género, n (%)</u>		
	M	8 (33.36%)
	F	16 (66.24%)
<u>Factores predisponentes para queratopatía neurotrófica n(%)</u>		
	Diabetes Mellitus	8 (33.16%)
	Glaucoma / Uso de gotas para glaucoma	7 (29.19%)
	Enfermedades reumáticas(Artritis/Sjögren)	6 (25.02%)
	Disfunción de glándulas de meibomio	5 (20.85%)
	Queratoplastia	4 (16.68%)
	Historia de queratitis herpética	3 (12.51%)
	LASIK	1 (4.17%)
<u>Medicación pretratamiento n (%)</u>		
	Lubricante ungüento	17(70.89%)
	Lubricante Gel	9 (37.53%)
	Gotas de esteroide	7 (29.19%)
	Lágrimas artificiales sin conservadores	6 (25.02%)
	Lágrimas artificiales con conservadores	6 (25.02%)
	Gotas de antibiótico	6 (25.02%)
<u>Condiciones oftálmicas preexistentes n(%)</u>		
	Pseudofáquicos n(%)	7 (29.19%)
	Cicatriz corneal s/n n (%)	6 (25.02%)
	Vascularización Corneal n (%)	4 (16.68%)
	Pterigión n (%)	2 (8.34%)
	Catarata n(%)	2 (8.34%)
	Cicatrices en párpado n (%)	0 (0%)





Tabla 4. Media y proporciones de cambios en queratopatía neurotrófica, parámetros de ojo seco y superficie ocular después del tratamiento con Lágrimas Artificiales sin Conservadores (LASC), Plasma Autólogo Rico en Plaquetas (PARP) y Tratamiento Combinado (TC) (MEDIA  $\pm$  DE)

Parámetro	Basal	LASC	PARP	TC	P Basal vs LASC	P Basal vs PARP	P Basal vs TC	P LASC vs PARP	P LASC vs TC	P PARP vs TC
MAVC	0.91 $\pm$ 1.07	0.81 $\pm$ 0.97	0.82 $\pm$ 0.92	0.83 $\pm$ 0.93	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Osmolaridad	318.2 $\pm$ 18.50	314 $\pm$ 22.70	311.70 $\pm$ 25.79	304.79 $\pm$ 32.02	1.00	1.00	0.60	1.00	1.00	1.00
Oxford:	3.13 $\pm$ 2.52	2.29 $\pm$ 1.97	2.29 $\pm$ 1.98	2.08 $\pm$ 1.99	1.00	1.00	0.561	1.00	1.00	1.00
NEI-CLEK	4.46 $\pm$ 3.14	3.00 $\pm$ 1.69	3.36 $\pm$ 2.14	2.42 $\pm$ 1.99	1.00	1.00	<b>0.017</b>	1.00	1.00	0.641
TRL	4.73 $\pm$ 2.66	5.62 $\pm$ 2.72	5.58 $\pm$ 3.52	5.08 $\pm$ 2.36	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Estesiometría	1.60 $\pm$ 0.97	2.27 $\pm$ 1.39	2.63 $\pm$ 1.58	3.00 $\pm$ 1.60	0.630	0.084	<b>0.005</b>	1.00	0.460	1.00
Schirmer	13.13 $\pm$ 10.28	9.54 $\pm$ 7.53	10.37 $\pm$ 7.08	13.95 $\pm$ 7.94	0.83	1.00	0.592	1.00	0.411	1.00
OSDI	54.91 $\pm$ 25.98	37 $\pm$ 25.21	38.84 $\pm$ 24.64	33.37 $\pm$ 23.60	0.15	0.27	<b>0.046</b>	1.00	0.450	0.642
DEQ-5	10.70 $\pm$ 5.40	8.80 $\pm$ 5.20	8.60 $\pm$ 4.30	7.65 $\pm$ 5.14	1.00	1.00	0.353	1.00	1.00	1.00
VFQ-25	72.15 $\pm$ 8.54	72.75 $\pm$ 7.52	71.15 $\pm$ 6.64	71.75 $\pm$ 6.10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla 4. Continuación

Parámetro	Basal	LASC	PARP	TC	P Basal vs LASC	P Basal vs PARP	P Basal vs TC	P LASC vs PARP	P LASC vs TC	P PARP vs TC
<u>Expresibilidad de meibomio n(%)</u>										
7-8	2 (8.34%)	2(8.3%)	2(8.3%)	0 (0.0%)	0.057	0.057	0.057	0.057	0.057	0.057
6-5	9(37.5%)	8 (33.3%)	10(41.7%)	13 (54.2%)						
4-3	9(37.5%)	14(58.3%)	12(50%)	11 (45.8%)						
2-1	4(16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
<u>Calidad de Meibum n(%)</u>										
Clara	3 (12.5%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33
Opaca	6 (25%)	13(54.2%)	11(45.8%)	11 (45.8%)						
Granular	12 (50%)	8 (33.3%)	10(41.7%)	7 (29.2%)						
Pasta de dientes	3 (13.5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (12.5%)						
<u>Márgen Palpebral</u>										
Engrosado n (%)	20 (83.3%)	17 (70.8%)	17(70.8%)	17(70.8%)	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69
Irregular n (%)	9(37.5%)	14 (58.3%)	10(41.7%)	9(37.5%)						
Vascular n (%)	13(54.2%)	14(58.3%)	14(58.3%)	14(58.3%)						
Hiperemia n (%)	8(33.3%)	13(54.2%)	12(50%)	18(75%)						
<u>Línea de Marks</u>										
Normal	12 (50%)	17 (70.8%)	13 (54.32)	16 (66.7%)	0.420	0.420	0.420	0.420	0.420	0.420
Engrosada	6 (25%)	1 (4.1%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)						
Anteriorizada	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)						
<u>Otros</u>										
Inyección ciliar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Papilas n (%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)						
Foliculos n (%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)						
Concreciones	5 (20.8%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)						
Cicatriz en tarso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)						
Simblefaron	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)						
Plica Ausente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)						
Cicatriz cornea										
Central	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)						
Periférica	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)						
Neovasos	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)						

Tabla 5 Proporción de casos con mejoría, deterioro o estabilidad relativos a los valores basales en queratopatía neurotrófica, parámetros de ojo seco y superficie ocular después de tratamiento con lagrima artificial sin conservadores (LASC), plasma autólogo rico en plaquetas (PARP) y tratamiento combinado con PARP+LASC (TC)

Parámetro	Proporciones de casos, n (%)					Valor de P
	Mejoría ≥ 2	Mejoría = 1	Sin cambio	Deterioro = 1	Deterioro ≥ 2	
<u>Tinción corneal de Oxford</u>						
LASC	6 ( 2 5 % )	7(29.2%)	9(37.5%)	0 ( 0 % )	2 (8.3%)	0.826
PARP	5(20.9%)	9(37.5%)	7(29.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	
TC	9(37.5%)	7(29.2%)	7(29.2%)	0 ( 0 % )	1 (4.2%)	
<u>Tinción corneal NEI-CLEK</u>						
LASC	8(33.2%)	7(29.2%)	6 ( 2 5 % )	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0.761
PARP	8(33.2%)	5(20.9%)	7(29.2%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	
TC	12(50%)	7(29.2%)	4(16.7%)	0 ( 0 % )	1 (4.2%)	
<u>Osmolaridad lagrimal (mOsm)</u> (sin cambio = 0-9, un cambio = 10-19, dos cambios = 20 o más)						
LASC	6 ( 2 5 % )	2(8.3%)	9(37.5%)	5(20.9%)	2 (8.3%)	0.402
PARP	7(29.2%)	3(12.5%)	12(50%)	0 ( 0 % )	2(8.3%)	
TC	8(33.2%)	4(16.7%)	8(33.2%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	
<u>Tiempo de ruptura lagrimal (TRL)</u>						
LASC	8 (33.2%)	7 (29.2%)	5(20.9%)	1 (4.2%)	3(12.5%)	0.181
PARP	8 (33.2%)	7 (29.2%)	3(12.5%)	3 (12.5%)	3(12.5%)	
TC	9 (37.5%)	5 (20.9%)	3(12.5%)	1 (4.2%)	6 (25%)	
<u>Estesiometría corneal</u>						
LASC	3 (12.5%)	7 (29.2%)	10 (41.2%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0.207
PARP	5 (20.9%)	8 (33.2%)	10 (41.2%)	0 ( 0 % )	0 ( 0 % )	
TC	11(45.9%)	6 (25%)	5 (20.9%)	2 (8.34%)	0 ( 0 % )	
<u>Schirmer</u> (sin cambio = 0-2, un cambio = 3-5, dos cambios = 6 o más)						
LASC	3 (12.5%)	3(12.5%)	12(50%)	3(12.5%)	3(12.5%)	.035
PARP	1 (4.2%)	2(8.3%)	14(58.4%)	0 ( 0 % )	7(29.2%)	
TC	5 (20.9%)	7(29.2%)	8 (33.2%)	0 ( 0 % )	4(16.7%)	

Tabla 5. Continuación

OSDI

(sin cambio = 0-9, un cambio = 10-19, dos cambios = 20 o más)

LASC	9 (37.5%)	2 (8.3%)	9 (37.5%)	3(12.5%)	1 (4.2%)	0.365
PARP	8 (33.2%)	4 (16.7%)	10(41.7%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	
TC	10 (41.2%)	2 (8.3%)	12(50%)	0 (0%)	0 (0%)	

DEQ-5

(sin cambio = 0-1, un cambio = 2-3, dos cambios = 4 o más)

LASC	7 (29.2%)	6 (25%)	5 (20.9%)	2 (8.3%)	3(12.5%)	0.733
PARP	6 (25%)	7(29.2%)	7 (29.2%)	1 (4.2%)	3(12.5%)	
TC	9 (37.5%)	6 (25%)	5 (20.9%)	0 (0%)	4(16.7%)	

VFQ-25

(sin cambio = 0-4, un cambio = 5-9, dos cambios =10 o más)

LASC	3 (12.5%)	3(12.5%)	9 (37.5%)	9(37.5%)	0 (0%)	<b>.035</b>
PARP	3 (12.5%)	5(20.9%)	12(50%)	3(12.5%)	1(4.2%)	
TC	3 (12.5%)	6 (25%)	9 (37.5%)	1 (4.2%)	5(20.9%)	

Expresibilidad Meibomiana

LASC	4 (16.7%)	3(12.5%)	11(41.7%)	4(16.7%)	2 (8.3%)	0.462
PARP	2 (8.3%)	3(12.5%)	17(70.9%)	2 (8.3%)	0 (0%)	
TC	2 (8.3%)	6 (25%)	12(50%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	

Calidad del Meibum

LASC	3 (12.5%)	4(16.7%)	17(70.9%)	0 (0%)	0 (0%)	.087
PARP	3 (12.5%)	2(8.3%)	19(79.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
TC	2 (8.3%)	5(20.9%)	13(54.2%)	4(16.7%)	0 (0%)	

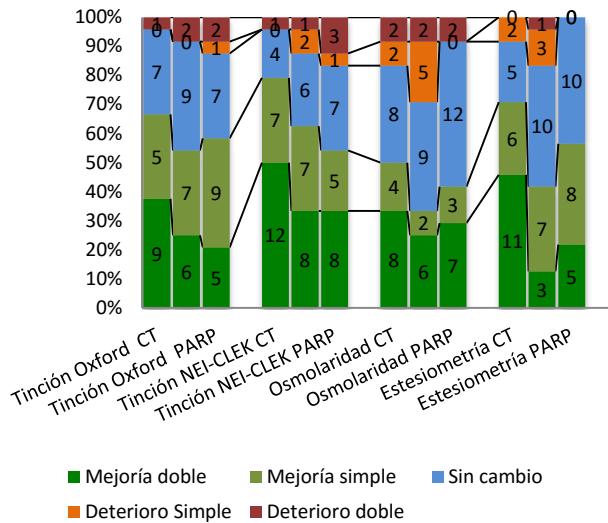
OSDI: Ocular Surface Disease Index

DEQ-5: Dry Eye Questionnaire-5

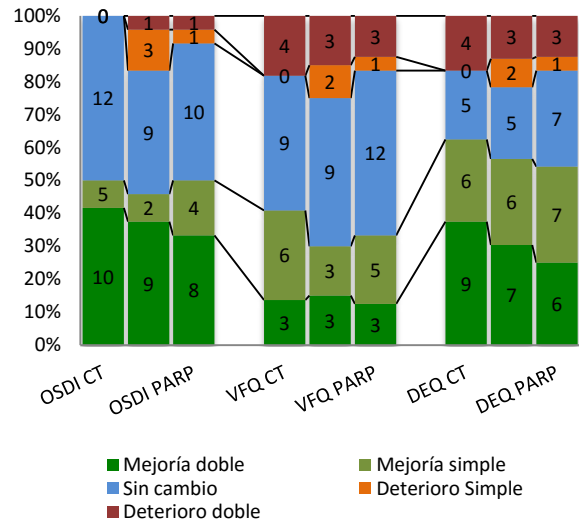
VFQ-25: National Eye Institute-Visual Function Questionnaire-25

## 9.3 GRAFICOS

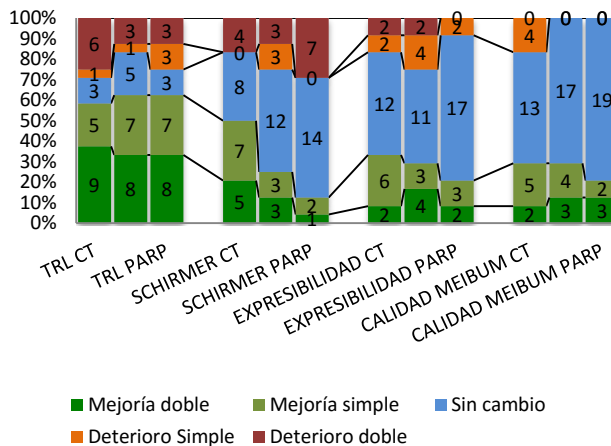
**Grafico 1.1 Cambio en parametros de ojo seco después de los diversos tratamientos (COMBINADO/LASC/PARP)**



**Grafico 1.3 Cambio en parametros de ojo seco después de los diversos tratamientos (COMBINADO/LASC/PARP)**



**Grafico 1.2 Cambio en parametros de ojo seco después de los diversos tratamientos (COMBINADO/LASC/PARP)**



**Grafico 1.1 Cambios en proporción de parámetros de ojo seco.**

Tinción Oxford, NEI CLEK Sin cambio=0, Mejoría simple= 1 punto, Mejoría doble= 2 puntos, Deterioro simple=1 punto, Deterioro doble=2 puntos

Osmolaridad Sin cambio=0-9, Mejoría simple= 10-19 puntos, Mejoría doble > 20 puntos, Deterioro simple= 10-19 puntos, Deterioro doble >20 puntos

Estesiometría. Sin cambio=0, Mejoría simple= 1 punto, Mejoría doble= 2 puntos, Deterioro simple=1 punto, Deterioro doble=2

**Gráfico 1.2**

TRL Sin cambio=0, Mejoría simple= 1 punto, Mejoría doble= 2 puntos, Deterioro simple=1 punto, Deterioro doble=2 puntos

Schirmer Sin cambio=0-2, Mejoría simple= 3-5 puntos, Mejoría doble > 6 puntos, Deterioro simple= 3-5 puntos, Deterioro doble >6 puntos

Estesiometría. Sin cambio=0, Mejoría simple= 1 punto, Mejoría doble= 2 puntos, Deterioro simple=1 punto, Deterioro doble=2 puntos

**Grafico 1.3**

OSDI sin cambio = 0-9, un cambio = 10-19, dos cambios = 20 o más

VFQ sin cambio = 0-4, un cambio = 5-9, dos cambios = 10 o más

DEQ sin cambio = 0-1, un cambio = 2-3, dos cambios = 4 o más

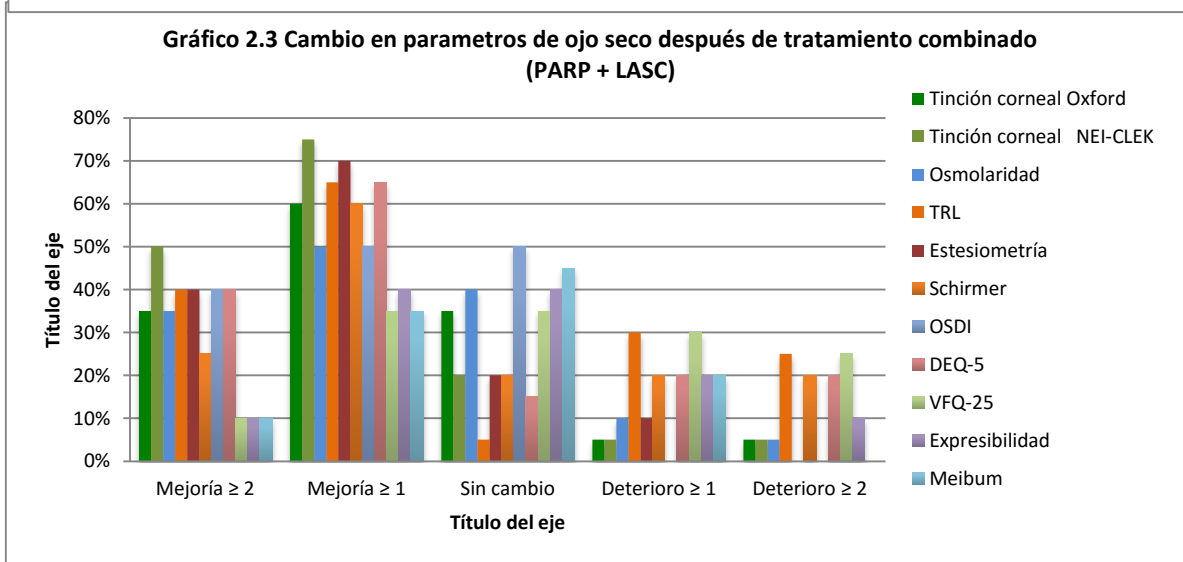
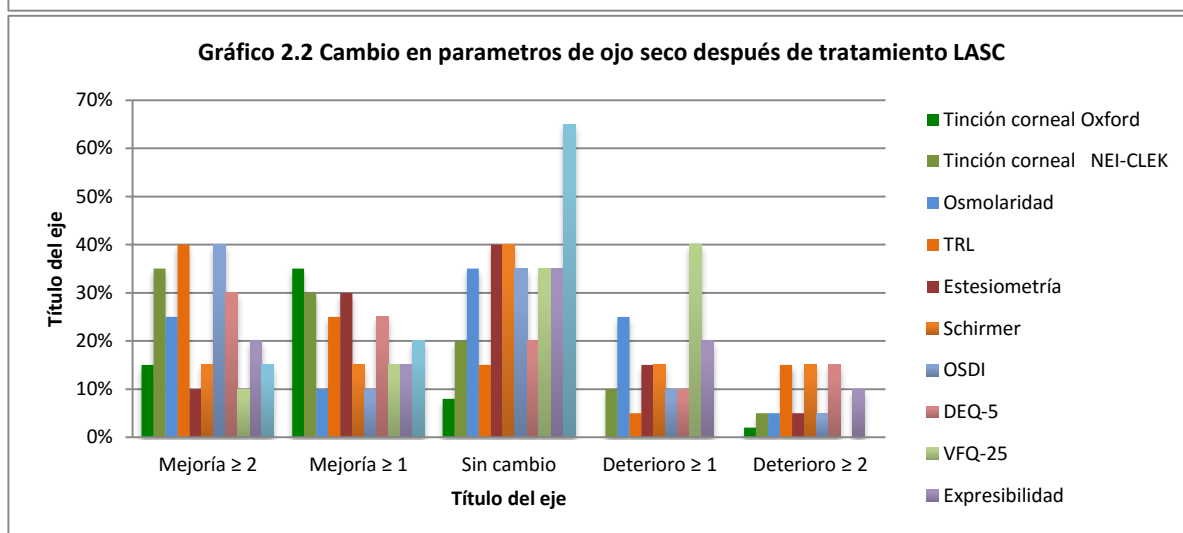
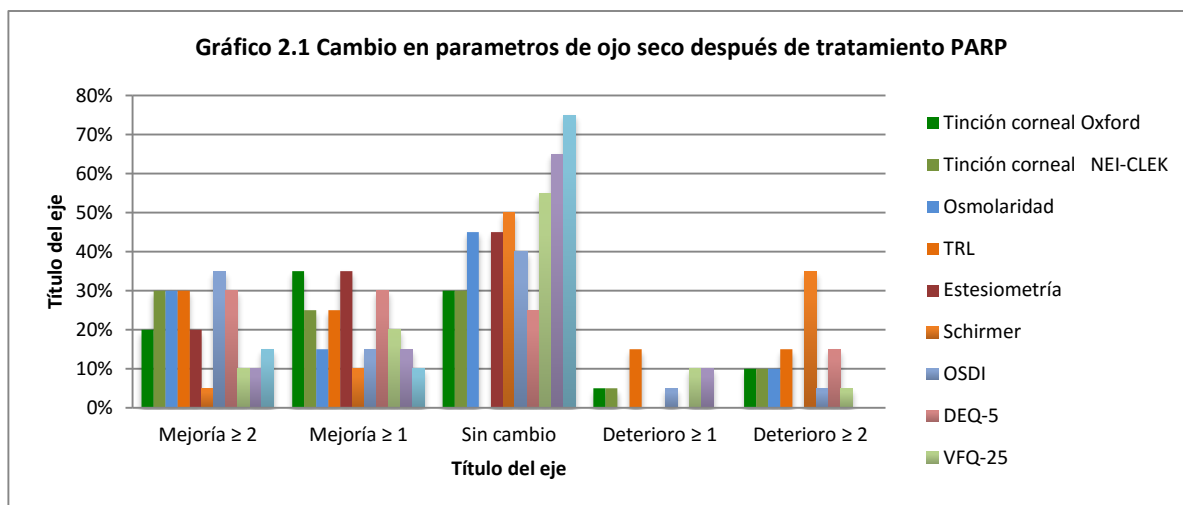


Gráfico 2.1, 2.2, 2.3. Se muestra la gráfica de tendencia que nos permite ver como los tratamientos por separados PARP, LASC mantienen la mayor parte de los parámetros en el grupo “sin cambio”, por el contrario se puede observar en la gráfica del grupo de tratamiento combinado como hay una clara tendencia a la mejoría.

## CAPITULO X

### BIBLIOGRAFIA

1. Nishida Teruo SS. Cornea and Sclera - Cornea Chapter 1. Cornea. Published 2011. Accessed February 2, 2016.
2. Definición y clasificación de la Enfermedad del ojo seco: Informe del subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre ojo seco (2007).
3. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):409-416. doi:10.1016/j.exer.2003.09.003.
4. Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS. Corneal Pain without Stain: Is it Real? *Ocul Surf.* 2009;7(1):28-40. doi:10.1016/S1542-0124(12)70290-2.
5. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea.* 2004;23(8):762-770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15502475>. Accessed February 13, 2016.
6. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-542. doi:10.1016/S0014-4835(03)00050-2.
7. Rosenberg ME, Tervo TMT, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Corneal Structure and Sensitivity in Type 1 Diabetes Mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(10):2915-2921.
8. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):173-181. doi:10.1167/iops.06-0127.
9. van Setten GB. Basic fibroblast growth factor in human tear fluid:

detection of another growth factor. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(4):275-277. doi:10.1007/BF00430422.

10. Stone RA, Kuwayama Y, Terenghi G, Polak JM. Calcitonin gene-related peptide: Occurrence in corneal sensory nerves. *Exp Eye Res*. 1986;43(2):279-283. doi:10.1016/S0014-4835(86)80097-5.
11. Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4):296-302. doi:10.1097/ICU.0b013e3283543b61.
12. Stone RA. Neuropeptide Y and the innervation of the human eye. *Exp Eye Res*. 1986;42(4):349-355. doi:10.1016/0014-4835(86)90028-X.
13. Ma X, Bazan HEP. Platelet-activating factor (PAF) enhances apoptosis induced by ultraviolet radiation in corneal epithelial cells through cytochrome c-caspase activation. *Curr Eye Res*. 2009;23(5):326-335. doi:10.1076/ceyr.23.5.326.5445.
14. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):833-839. doi:10.1167/iovs.04-0775.
15. Karesh JW. *Topographic Anatomy of the Eye : An Overview*. Vol 1.; 2011.
16. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(6):649-668. doi:10.1016/S1350-9462(00)00006-9.
17. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17(8):989-995. doi:10.1038/sj.eye.6700616.
18. Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory Cytokines in the Tears of Patients with Ocular Rosacea. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1868-1874. doi:10.1016/S0161-6420(97)30014-1.
19. Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift für*



*Augenheilkd.* 2014;231(4):191-197. doi:10.1159/000354380.

20. Araki-Sasaki K, Aizawa S, Hiramoto M, et al. Substance P-induced cadherin expression and its signal transduction in a cloned human corneal epithelial cell line. *J Cell Physiol.* 2000;182(2):189-195. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200002)182:2<189::AID-JCP7>3.0.CO;2-9.
21. Gupta A, Monroy D, Ji Z, Yoshino K, Huang A, Pflugfelder SC. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid. *Curr Eye Res.* 2009;15(6):605-614. doi:10.3109/02713689609008900.
22. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1286-1293.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2006.10.044.
23. Beckers HJM, Klooster J, Vrensen GFJM, Lamers WPMA. Substance P in Rat Corneal and Iridal Nerves: An Ultrastructural Immunohistochemical Study. *Ophthalmic Res.* 1993;25(3):192-200. doi:10.1159/000267291.
24. Eye ID. *Ocular Surface.* Vol 5.; 2007.
25. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-152. doi:10.1016/S1542-0124(12)70083-6.
26. Bernard H. Chang EBG. Neurotrophic Keratitis. In: *Cornea.* Elsevier; 2011. <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet#formTop>. Accessed February 9, 2016.
27. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea.* 2014;33(2):215-218. doi:10.1097/ICO.0000000000000038.
28. Sambasivarao S V. Corneal nerve regeneration in neurotrophic keratopathy following autologous plasma therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013;18(9):1199-1216. doi:10.1016/j.micinf.2011.07.011.Innate.

29. Bonini S. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1347-1351. doi:10.1016/S0161-6420(00)00163-9.
30. Lockwood a, Hope-Ross M, Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2006;20(7):837-839. doi:10.1038/sj.eye.6702053.
31. Li N, Deng X-G, He M-F. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478-481. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.14.
32. Pisella PJ. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418-423. doi:10.1136/bjo.86.4.418.
33. Kim KM, Shin Y-T, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(6):544-550. doi:10.1007/s10384-012-0175-y.
34. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006;83(3):526-535. doi:10.1016/j.exer.2006.02.004.
35. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2008;126(8):1046-1050. doi:10.1001/archophth.126.8.1046.
36. Guadilla AM, Balado P, Baeza A, Merino M. Efectividad del tratamiento con suero autólogo tópico en la queratopatía neurotrófica. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(8):302-306. doi:10.1016/j.ofal.2012.09.033.
37. Pushker N, Dada T, Vajpayee RB, Gupta V, Aggrawal T, Titiyal JS. Neurotrophic keratopathy. *CLAO J*. 2001;27(2):100-107.
38. Zeev MS-B, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:581-590. doi:10.2147/OPTH.S45444.

39. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23(3):272-285.
40. Lemp M a and FGN and PJS. Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sj \ o gren and Sj \ o gren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System. *Cornea*. 2012;31(8):1. doi:10.1097/ICO.0b013e31826ef421.
41. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):61-67. doi:10.1016/j.clae.2010.01.003.
42. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(3):498-503. doi:10.1016/j.ajo.2004.10.022.

## **CAPÍTULO XI**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Efrén Josimar Gutiérrez Enríquez

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis:

**Plasma Autólogo Enriquecido en Plaquetas en el tratamiento de**

**Córnea Neurotrófica**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 14 de Abril de 1987, hijo

de Irma Enríquez Cano y Efrén Gutiérrez Oviedo

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado

Obtenido Médico Cirujano y Partero en 2009

